

10/532677  
Rec'd PCTO 26 APR 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/13707 #2

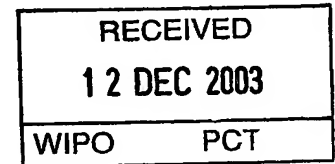
27.10.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年10月29日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-313588  
[ST. 10/C]: [JP 2002-313588]



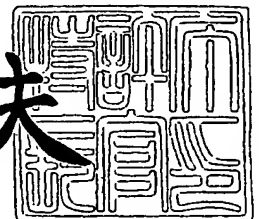
出 願 人  
Applicant(s): 萬有製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月27日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3097974

【書類名】 特許願

【整理番号】 0232

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D401/14

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 平井 洋

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 川西 宣彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 廣瀬 雅朗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 杉本 哲哉

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 中村 香織

## 【特許出願人】

【識別番号】 000005072  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号  
【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社  
【代表者】 長坂 健二郎  
【電話番号】 (03)5641-6570

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【プルーフの要否】 要

出証特 2003-3097974



$B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ と一緒に $O$ を形成することはない；そして、

$R_0$ は、低級アルキル基である。）

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は低級アルケニル基であり（ここで、

該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよく；そして、

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ 〔ここで、 $i$ は、1、2、又は3である。〕が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、又は、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ 〔ここで、 $i$ は、1又は2である。〕が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、 $C_{5-6}$ シクロアルキル基又は<置換基群 $\beta_1$ >から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、<置換基群 $\alpha$ >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）；

$R$ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、又は $R_a$ 及び $R_b$ で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基を示すか（ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、又はハロゲン化低級アルキル基である。）；

或いは、<置換基群 $\alpha$ >から選択される置換基（ここで、該置換基は、<置換基群 $\gamma$ >から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）

又は該置換基で置換される低級アルキル基を示すか；  
或いは、<置換基群 $\beta_2$ >から選択される脂肪族複素環基若しくは芳香族複素環基（ここで、該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基は、低級アルキル基並びに<置換基群 $\alpha$ >及び<置換基群 $\gamma$ >から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）

又は該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基で置換される低級アルキル基を示し、  
ここで、<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta_1$ >、<置換基群 $\beta_2$ >及び<置換基群

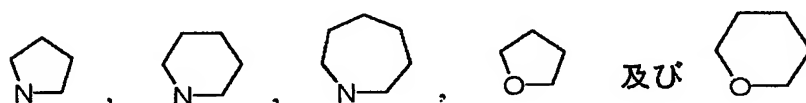
$\gamma >$ は、下記の通りである。

<置換基群  $\alpha$ >:

ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、アミド基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、及びハロゲン化低級アルコキシ基

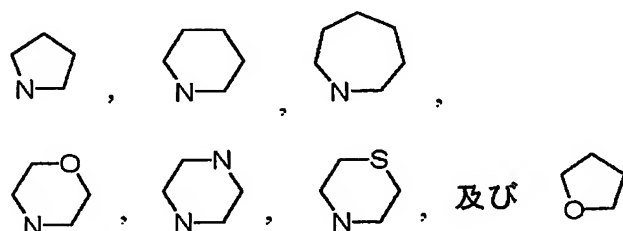
<置換基群  $\beta_1$ >:

【化2】



<置換基群  $\beta_2$ >:

【化3】



<置換基群  $\gamma$ >:

$C_3-C_6$ シクロアルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、及びフェニル基で置換される低級アルキル基]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項2】 Xが、NH又はSであり、かつ、Yが、Oである、請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項3】  $n = 5$ である、請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項4】  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、及び $B_5$ が、互いに他から独立して、CHであるか； 或いは、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_4$ 、及び $B_5$ が、互いに他から独立して、CHであり、 $B_3$ が、N又はOである、請求項3記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項5】 <置換基群  $\alpha$ >が、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、

ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルキルアミノ基、及びハロゲン化低級アルキル基であり、  
<置換基群  $\beta_1$ >が、

【化4】



である、

請求項4記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項6】  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_4$ 、及び $B_5$ が、互いに他から独立して、CHであり、 $B_3$ が、Nであり、かつ、

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のすべてが水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち1個が低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち少なくとも2個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ （ここで、 $i$ は、1、2、又は3である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、<置換基群  $\beta_1$ >から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、<置換基群  $\alpha$ >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基である、請求項5記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項7】  $n=6$ であり；

$B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_5$ 及び $B_6$ が、互いに他から独立して、CHであり、 $B_4$ が、Nであり；そして、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、 $B'_5$ 及び $B'_6$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ （ここで、 $i$ は、1又は2である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、

【化5】

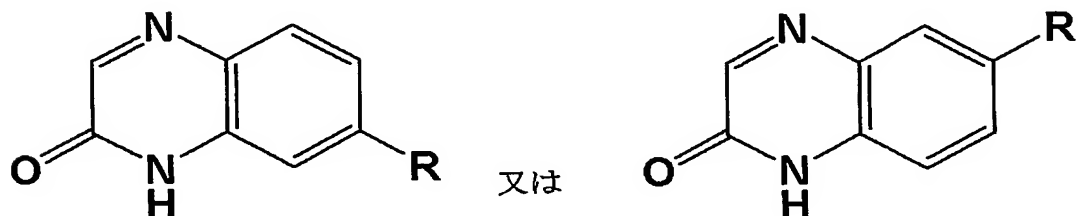


を形成し、残りがすべて水素原子である、

請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項8】 Rがキノキサリノンに対して下記式で示されるように結合した、

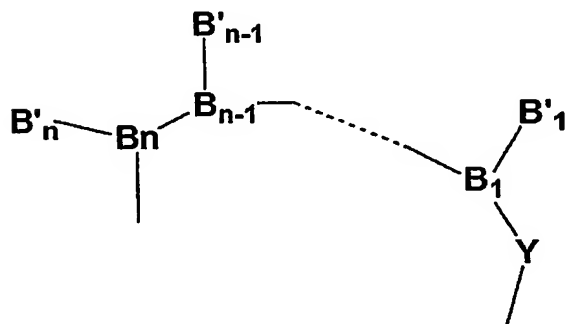
【化6】



請求項6又は7記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

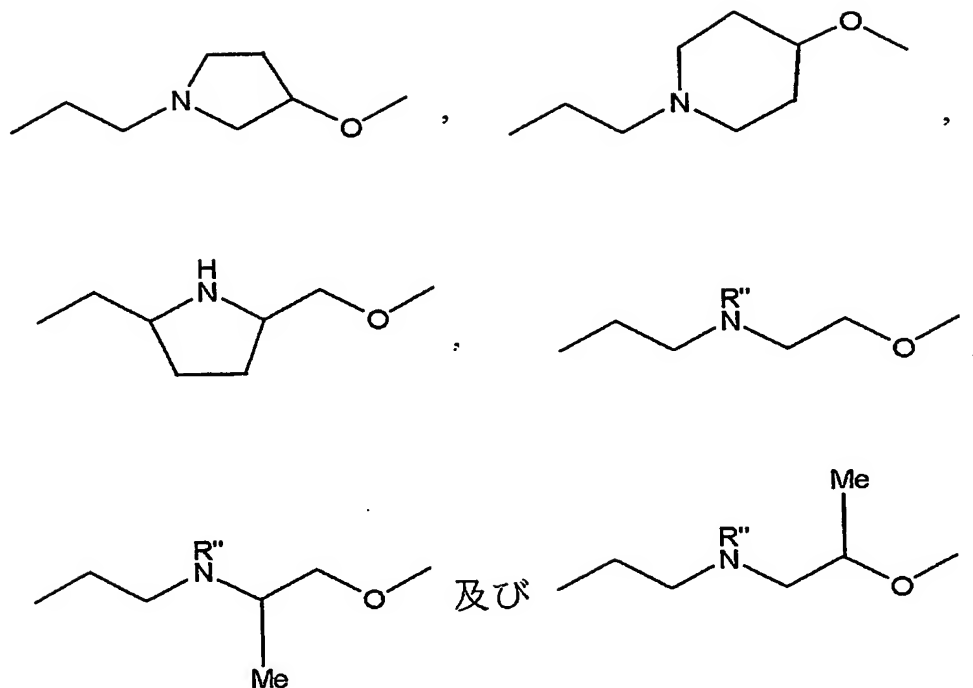
【請求項9】

【化7】



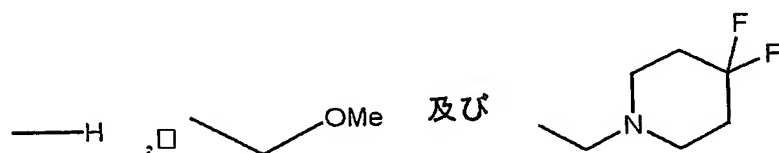
が、

## 【化8】



からなる群から選択され（ここで、R'' は、水素原子又はメチル基である）、かつ、Rが、

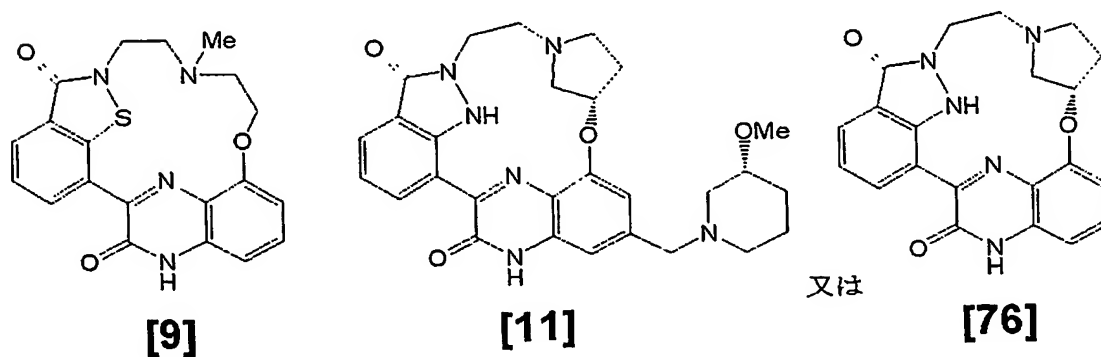
## 【化9】



からなる群から選択される、請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項10】 該キノキサリノン誘導体が、

## 【化10】



である、請求項 1 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 1 1】 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 ないし 1 0 いずれか 1 項記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 1 2】 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 ないし 1 0 いずれか 1 項記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、C d k 阻害剤。

【請求項 1 3】 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 ないし 1 0 いずれか 1 項記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0 0 0 1】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用な、新規キノキサリノン誘導体、その製造法及びそれを有効成分として含む医薬組成物等に関するものである。

##### 【0 0 0 2】

#### 【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

正常細胞の増殖は、細胞周期に従って進行する細胞分裂とその停止が秩序正しく起こるのに対し、癌細胞の増殖は無秩序であることがその特徴とされていることから、細胞周期制御機構の異常が発癌又は癌の悪性化に直接関係すると推定されている。哺乳動物細胞の細胞周期は、サイクリン依存性キナーゼ（以下、「Cdk」という。）ファミリーと呼ばれるセリン／スレオニンキナーゼによって制御されており、Cdkがその酵素活性を発現する為にはサイクリンと呼ばれる制御サブユニットと複合体を形成することが必要である。サイクリンもファミリーを形成しており、それぞれのCdk分子は細胞周期特異的に発現する限定されたサイクリン分子と複合体を形成することで、特定の細胞周期の進行を制御していると考えられている。例えばDタイプサイクリンは、Cdk4あるいはCdk6と結合してG1期の進行を、サイクリンE-Cdk2はG1/S境界を、サイクリンA-Cdk 2はS期の進行を、

さらにサイクリンB-cdc2はG2/Mの進行をそれぞれ制御している。なお、DタイプサイクリンにはD1、D2、D3と3つのサブタイプが知られ、更に、Cdkの活性はサイクリンとの結合のみならず、Cdk分子のリン酸化／脱リン酸化、サイクリン分子の分解及びCdk阻害蛋白質との結合により制御されていると考えられている [アドバンス・キャンサー・リサーチ (Advance Cancer Res.)、第66巻、181-212頁 (1995年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第7巻、773-780頁、(1995年) ; ネイチャー (Nature)、第374巻、131-134頁、(1995年)]。

### 【0003】

哺乳動物細胞におけるCdk阻害蛋白質は、構造・性質の違いからCip/KipファミリーとINK4ファミリーの2種に大別される。前者は幅広くサイクリン-Cdk複合体を阻害するのに対し、後者はCdk4、Cdk6と結合してこれらを特異的に阻害する。 [ネイチャー (Nature)、第366巻、704-707頁、(1993年) ; モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第15巻、2627-2681頁、(1995年) ; ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第9巻、1149-1163頁 (1995年)]

前者の代表例には例えばp21 (Sdi1/Cip1/Waf1) が挙げられ、このものは癌抑制遺伝子産物p53によりRNA転写が誘導される [ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第9巻、935-944頁 (1995年)]。

### 【0004】

一方、例えばp16 (INK4a/MTS1/CDK4I/CDKN2) は後者に属するCdk阻害蛋白質の1つである。p16遺伝子は、ヒト癌細胞において高頻度に異常の見られるヒト染色体9p21に存在し、実際、臨床においてp16遺伝子の欠失が多数報告されている。また、p16ノックアウトマウスにおける癌の発症頻度が高いことが報告されている [ネイチャー・ジェネティクス (Nature Genet.)、第8巻、27-32頁、(1994年) ; トレインズ・イン・ジェネティクス (Trends Genet.)、第11巻、136-140頁、(1995年) ; セル (Cell)、第85巻、27-37頁、(1996年)]。

### 【0005】

それぞれのCdkは細胞周期の特定の時期にある標的蛋白質をリン酸化すること

で細胞周期の進行を制御しているが、中でも網膜芽細胞腫 (RB) 蛋白質はもっとも重要な標的蛋白質の一つと考えられている。RB蛋白質はG1期からS期への進行の鍵を握る蛋白質で、G1後期からS初期にかけて急速にリン酸化を受ける。そのリン酸化は細胞周期の進行に伴ってサイクリンD-Cdk4/Cdk6複合体、次いでサイクリンE-Cdk2複合体が担っていると考えられている。RB蛋白質が高リン酸化体になるとそれまでG1前期に低リン酸化体RBと転写因子E2Fによって形成されていた複合体が解離する。その結果E2Fが転写活性体になると共にRB-E2F複合体によるプロモーター活性の抑制が解除され、E2F依存的な転写が活性化される。現在のところ、E2Fとそれを抑制するRB蛋白質、さらにRB蛋白質の機能を抑制的に制御するCdk4/Cdk6、それらのキナーゼ活性を調節するCdk阻害蛋白質およびDタイプサイクリンからなるCdk-RB経路が、G1期からS期への進行を制御する重要な機構ととらえられている [セル (Cell)、第58巻、1097-1105頁、(1989年) ; セル (Cell)、第65巻、1053-1061頁、(1991年) ; オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年) ; モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第18巻、753-761頁、(1998年) ]。実際にE2Fの結合DNA配列は例えばS期に重要な多くの細胞増殖関連遺伝子上流に存在しており、このうちの複数の遺伝子でE2F依存的にG1後期からS初期にかけて転写が活性化されることが報告されている [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第9巻、2179-2184頁、(1990年) ; モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第13巻、1610-1618頁、(1993年) ]。

#### 【 0 0 0 6 】

Cdk-RB経路を構成するいずれかの因子の異常、例えば機能的p16の欠失やサイクリンD1高発現やCdk4高発現や機能的RB蛋白質の欠失などがヒトの癌において高頻度に検出されている [サイエンス (Science)、第254巻、1138-1146頁、(1991年) ; キャンサー・リサーチ (Cancer Res.)、第53巻、5535-5541頁、(1993年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年) ]。これらは、いずれもG1期からS期



への進行を促進する方向への異常であり、この経路が癌化あるいは癌細胞の異常増殖において重要な役割を担っていることは明らかである。

#### 【0007】

従来、Cdkファミリー阻害作用を有する公知の化合物としては、例えば flavopiridol (フラボピリドール) に代表される一連のクロモン誘導体が知られていたが (国際公開第97/16447号パンフレット及び国際公開第98/13344号パンフレット)、これらクロモン誘導体のCdkに対する阻害活性は、十分ではなかった。

#### 【0008】

以前に本発明者らは、Cdk4及び/又はCdk6に対する阻害活性を有する新規なピラジノン誘導体を創製し、PCT国際出願をした (PCT/JPO1/05545; 国際公開第02/02550号パンフレット: 特許文献1)。

#### 【0009】

しかしながら、上記ピラジノン誘導体は、Cdk4及び/又はCdk6に対する酵素阻害活性を示しても、細胞増殖抑制作用は十分ではなかった。

#### 【0010】

従って、Cdk4及び/又はCdk6に対する酵素阻害活性のみならず、細胞増殖抑制作用の面でも優れた、新規な基本骨格を有する化合物が求められている。

#### 【0011】

##### 【特許文献1】

国際公開第02/02550号パンフレット

#### 【0012】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、Cdk4及び/又はCdk6に対する酵素阻害活性のみならず、細胞増殖抑制作用の面でも優れた、新規化合物を提供することを目的として、鋭意研究した結果、新規キノキサリノン誘導体がCdk4及び/又はCdk6阻害に関する酵素阻害活性作用及び細胞増殖抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。当該キノキサリノン誘導体は、上記ピラジノン誘導体と比較して

、キノキサリノン骨格を含む環状構造を有する点で構造的に全く独創的であることは明らかである。

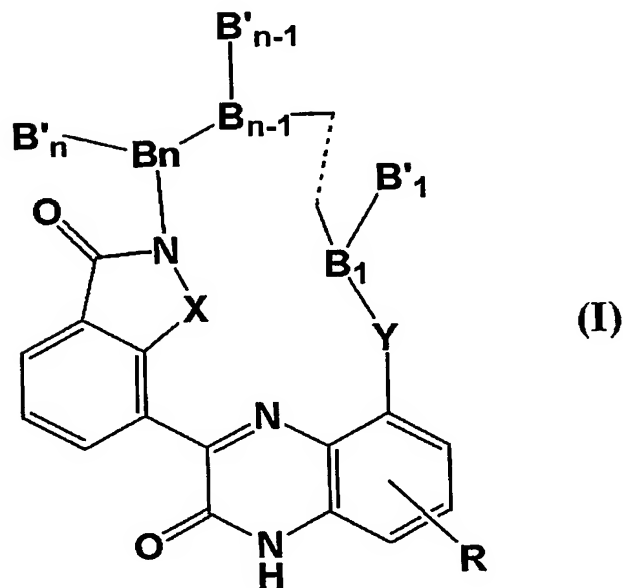
【0 0 1 3】

即ち、本発明は、

キノキサリノン誘導体である一般式 (I) :

【0014】

【化 1 1】



【0 0 1 5】

[式中、

Xは、NH、S、O又はCH<sub>2</sub>であり、

Yは、O又はNR'（ここで、R'は、水素原子又は低級アルキル基である。

) であり、

$n$ は、4, 5又は6であり、

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ , 及び  $B_n$  は、互いに他から独立して、 $C, CH, CR_0, N$ , 又は  $O$  であり (ここで、

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ が、互いに他から独立して、 $C$ を表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、それぞれオキソ基を表し；

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ , 及び  $B_n$ が、互いに他から独立して、0を表す

とき、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、それぞれ $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ と一緒に $O$ を形成するが、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ のうち2個以上が同時に、それぞれ $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ と一緒に $O$ を形成することはなく；そして、

$R_0$ は、低級アルキル基である。）

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は低級アルケニル基であり（ここで、

該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよく；そして、

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ 〔ここで、 $i$ は、1、2、又は3である。〕が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、又は、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ 〔ここで、 $i$ は、1又は2である。〕が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、 $C_{5-6}$ シクロアルキル基又は<置換基群 $\beta_1$ >から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、<置換基群 $\alpha$ >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）；

$R$ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、又は $R_a$ 及び $R_b$ で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基を示すか（ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、又はハロゲン化低級アルキル基である。）；

或いは、<置換基群 $\alpha$ >から選択される置換基（ここで、該置換基は、<置換基群 $\gamma$ >から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）

或いは、<置換基群 $\beta_2$ >から選択される脂肪族複素環基若しくは芳香族複素環基（ここで、該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基は、低級アルキル基並びに<置換基群 $\alpha$ >及び<置換基群 $\gamma$ >から選択される同一又は異なる置換基で

1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基で置換される低級アルキル基を示し、

ここで、＜置換基群  $\alpha$ ＞、＜置換基群  $\beta_1$ ＞、＜置換基群  $\beta_2$ ＞及び＜置換基群  $\gamma$ ＞は、下記の通りである。

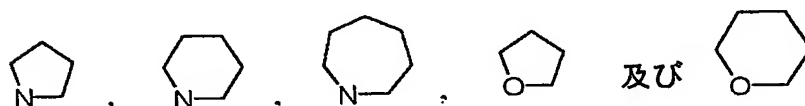
＜置換基群  $\alpha$ ＞：

ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、アミド基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、及びハロゲン化低級アルコキシ基

＜置換基群  $\beta_1$ ＞：

【0016】

【化12】

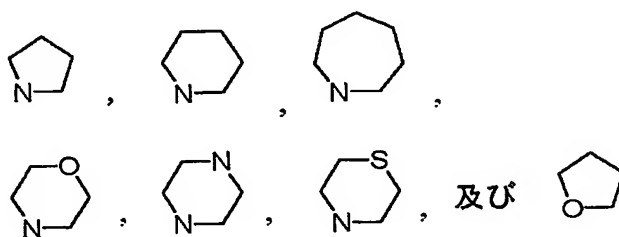


【0017】

＜置換基群  $\beta_2$ ＞：

【0018】

【化13】



【0019】

＜置換基群  $\gamma$ ＞：

$C_3$ – $C_6$ シクロアルキル基、 $C_3$ – $C_6$ シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、及びフェニル基で置換される低級アルキル基]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル、に関する。

【0020】

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

## 【0021】

上記式 (I) 中の「低級アルキル基」とは、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をいい、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ペンチル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

## 【0022】

上記式 (I) 中の「低級アルケニル基」とは、炭素数 2 ないし 6 個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基をいい、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブタンジエニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも、例えば 1-プロペニル基が好ましい。

## 【0023】

上記式 (I) 中の「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が好ましく、フッ素原子がさらに好ましい。

## 【0024】

上記式 (I) 中の「低級アルコキシ基」とは、酸素原子に「低級アルキル基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブトキシ基が好ましく、特にメトキシ基、エトキシ基が好ましい。

## 【0025】

上記式 (I) 中の「低級アルコキシアルキル基」とは、上記「低級アルキル基」に上記「低級アルコキシ基」が置換した基をいい、例えば、メトキシメチル基

、エトキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、イソブトキシメチル基、sec-ブトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、ネオペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、イソヘキシルオキシメチル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-イソプロポキシエチル基、1-ブトキシエチル基、1-イソブトキシエチル基、1-sec-ブトキシエチル基、1-tert-ブトキシエチル基、1-ペンチルオキシエチル基、1-ネオペンチルオキシエチル基、1-ヘキシルオキシエチル基、1-イソヘキシルオキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-sec-ブトキシエチル基、2-tert-ブトキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ネオペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシエチル基、2-イソヘキシルオキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、1-エトキシ-1-メチルエチル基、1-イソプロポキシ-1-メチルエチル基、1-ブトキシ-1-メチルエチル基、1-イソブトキシ-1-メチルエチル基、1-sec-ブトキシ-1-メチルエチル基、1-tert-ブトキシ-1-メチルエチル基、1-ペンチルオキシ-1-メチルエチル基、1-ネオペンチルオキシ-1-メチルエチル基、1-ヘキシルオキシ-1-メチルエチル基、1-イソヘキシルオキシ-1-メチルエチル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソプロポキシメチル基が好ましい。

#### 【0026】

上記式(I)中の「ハロゲン化低級アルキル基」とは、「ハロゲン原子」が置換した「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられ、中でも例えばトリフルオロメチル基が好ましい。

#### 【0027】

上記式(I)中の「ハロゲン化低級アルコキシ基」とは、「ハロゲン原子」が置換した「低級アルコキシ基」をいい、具体的には例えばトリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフル

オロエトキシ基等が挙げられ、中でも例えばトリフルオロメトキシ基が好ましい。  
。

#### 【0028】

上記式 (I) 中の「低級アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルコキシ基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基が好ましく、特にメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基が好ましい。

#### 【0029】

上記式 (I) 中の「低級アルカノイル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルキル基」が置換した基をいい、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基が好ましい。

#### 【0030】

上記式 (I) 中の「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-ブチルアミノ基が好ましい。

#### 【0031】

上記式 (I) 中の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN, N-ジ置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、N, N-ジ

イソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジイソブチルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基などが好ましい。

#### 【0032】

上記式(I)中の「低級アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基に上記「低級アルキル」が置換した置換基をいい、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられ、中でも例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基が好ましい。

#### 【0033】

上記式(I)中の「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基」とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基をいい、中でもシクロペンチル基が好ましい。また、上記式(I)中の「C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基」とは、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基をいい、中でもシクロペンチル基が好ましい。

#### 【0034】

上記式(I)中の「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、水酸基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基が好ましい。



## 【0035】

上記式 (I) 中の「アミノ低級アルキル基」とは、アミノ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばアミノメチル基、1-アミノ基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノ-2-メチルエチル基、1-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-アミノペンチル基、1-アミノ-2-メチルブチル基、1-アミノヘキシル基、1-アミノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-2-メチルエチル基が好ましい。

## 【0036】

「Cdk」とは、Cdk2、Cdc2 (=Cdk1)、Cdk4、Cdk6、Cdk7などのサイクリン依存性キナーゼを表す。ここで、Cdk2とは、サイクリン依存性キナーゼ2であり、Cdc2とは、セルディビジョンサイクル2であり、Cdk1とは、サイクリン依存性キナーゼ1であり、Cdk4とは、サイクリン依存性キナーゼ4であり、Cdk6とは、サイクリン依存性キナーゼ6であり、Cdk7とは、サイクリン依存性キナーゼ7である。上記「Cdk」は、好ましくは、Cdk4及び／又はCdk6であり、さらに好ましくは、Cdk4である。また「Cdk阻害剤」とはCdk2、Cdc2、Cdk4、Cdk6、Cdk7などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤であり、好ましくは、Cdk4及び／又はCdk6阻害剤であり、さらに好ましくは、Cdk4阻害剤である。

## 【0037】

Xは、NH、S、O又はCH<sub>2</sub>であり、好ましくは、NH又はSである。

## 【0038】

Yは、O又はNR' (ここで、R' は、水素原子又は低級アルキル基である。) であり、好ましくは、Oである。

## 【0039】

nは、4、5又は6であり、好ましくは、5又は6であり、特に好ましくは5

である。

# 【0040】

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ は、互いに他から独立して、C、CH、 $CR_0$ 、N、又はO であり（ここで、 $R_0$ は、低級アルキル基である。）、 $n=5$ のとき、好ましくは、 $B_1, B_2, B_3, B_4$ 、及び $B_5$ が、互いに他から独立して、CHであるか； 或いは、 $B_1, B_2, B_4$ 、及び $B_5$ が、互いに他から独立して、CHであり、 $B_3$ が、N又はOであり、 $n=6$ のとき、好ましくは、 $B_1, B_2, B_3, B_5$ 及び $B_6$ が、互いに他から独立して、CHであり、かつ、 $B_4$ が、Nである。

# 【0041】

また、 $B_1, B_2, B_3, B_4$ 、及び $B_5$ の少なくとも1個の炭素原子が不整炭素である場合において、上記式(I)で示される化合物には、ラセミ体に加えて、その光学異性体も含まれる。

# 【0042】

ここで、上記 $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ において、 $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ が、互いに他から独立して、Cを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、それぞれオキシ基を表し；  
 $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ が、互いに他から独立して、Oを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、それぞれ $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ と一緒にあってOを形成するが、 $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ のうち2個以上が同時に、それぞれ $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ と一緒にあってOを形成することはない。

# 【0043】

また、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は低級アルケニル基であり、

ここで、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、互いに他から独立

して、それぞれ  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び  $B_n$  と一緒になって  $O$  を形成するが、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$  のうち 2 個以上が同時に、それぞれ  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び  $B_n$  と一緒になって  $O$  を形成することはない。

#### 【0044】

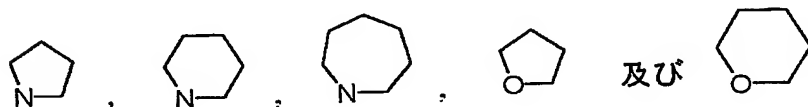
上記  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$  において、該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個若しくは 2 個以上置換されていてもよい。

#### 【0045】

また、上記  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$  のうち、 $B'_i$  及び  $B'_{i+2}$  [ここで、 $i$  は、1、2、又は 3 である。] が  $B_i$ 、 $B_{i+1}$  及び  $B_{i+2}$  と共に、又は、 $B'_i$  及び  $B'_{i+3}$  [ここで、 $i$  は、1 又は 2 である。] が  $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$  及び  $B_{i+3}$  と共に、 $C_{5-6}$  シクロアルキル基又は

#### 【0046】

##### 【化 14】



#### 【0047】

からなる群 (以下、これを <置換基群  $\beta_1$ > という。) から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、アミド基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、及びハロゲン化低級アルコキシ基からなる群 (以下、これを <置換基群  $\alpha$ > という。) から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよい。

#### 【0048】

上記  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$  において、

$n=5$  のとき、好ましくは、

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のすべてが水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち1個が低級アルキル

又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち少なくとも2個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ （ここで、 $i$ は、1、2、又は3である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、

【0049】

【化15】



【0050】

からなる群（以下、これを＜置換基群 $\beta_{1a}$ ＞という。）から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルキルアミノ基、及びハロゲン化低級アルキル基からなる群〔以下、これを＜置換基群 $\alpha_a$ ＞という。〕から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基であり、

特に好ましくは、

$B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_4$ 、及び $B_5$ が、互いに他から独立して、CHであり、 $B_3$ が、Nであり、かつ、

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のすべてが水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち1個が低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち少なくとも2個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残

りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ （ここで、 $i$ は、1、2、又は3である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、＜置換基群 $\beta_{1a}$ ＞から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、＜置換基群 $\alpha_a$ ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基である。

【0051】

また、上記 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ において、 $n=6$ のとき、好ましくは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、 $B'_5$ 及び $B'_6$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ （ここで、 $i$ は、1又は2である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、

【0052】

【化16】



【0053】

を形成し、残りがすべて水素原子であり、

特に好ましくは、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_5$ 及び $B_6$ が、互いに他から独立して、CHであり、 $B_4$ が、Nであり、かつ、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、 $B'_5$ 及び $B'_6$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ （ここで、 $i$ は、1又は2である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、

【0054】

【化17】



【0055】

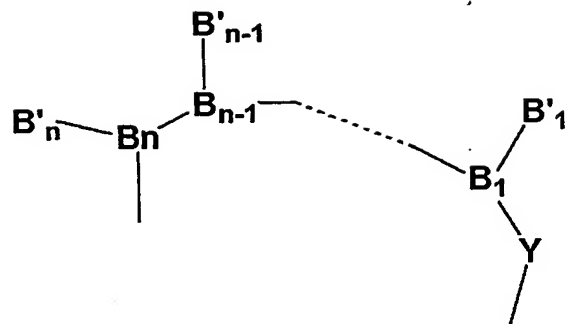
を形成し、残りがすべて水素原子である。

【0056】

次に、

【0057】

【化18】

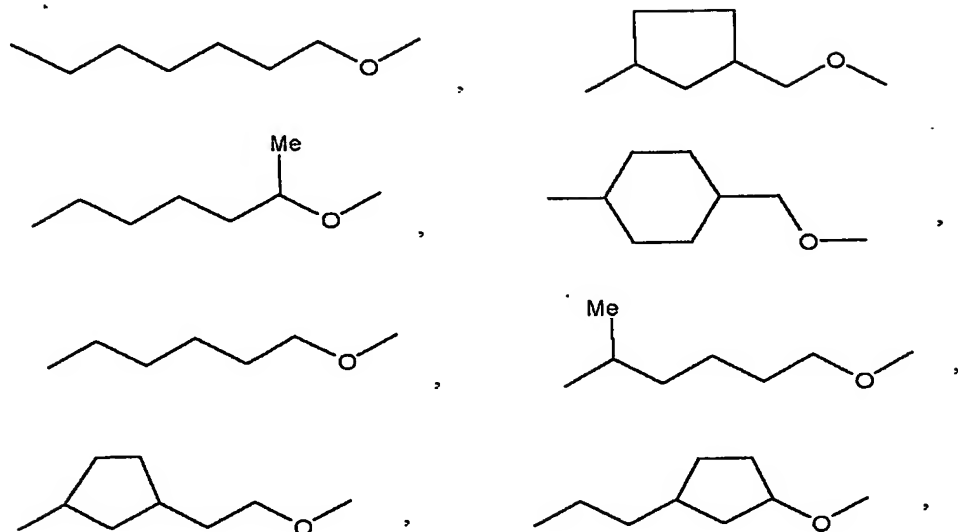


【0058】

は、例えば、

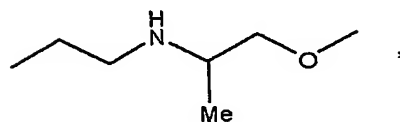
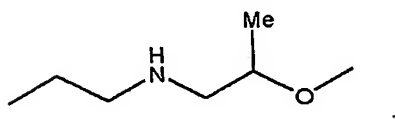
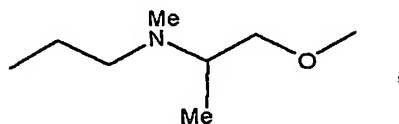
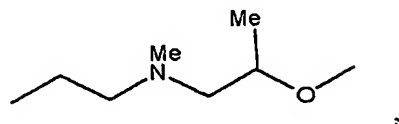
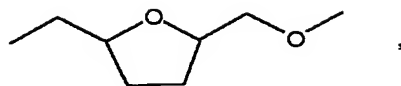
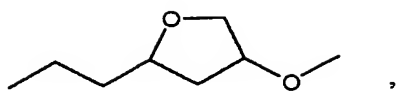
【0059】

【化19】



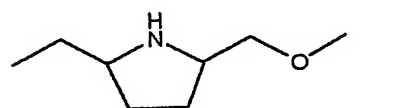
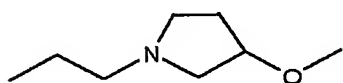
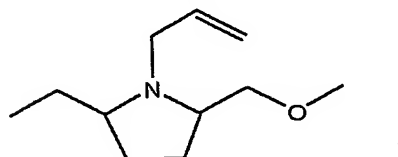
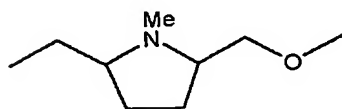
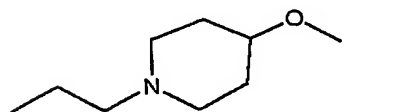
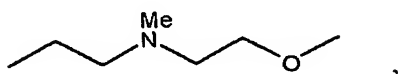
【0060】

【化20】

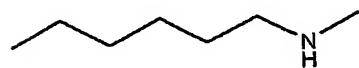


【0061】

【化21】



及び

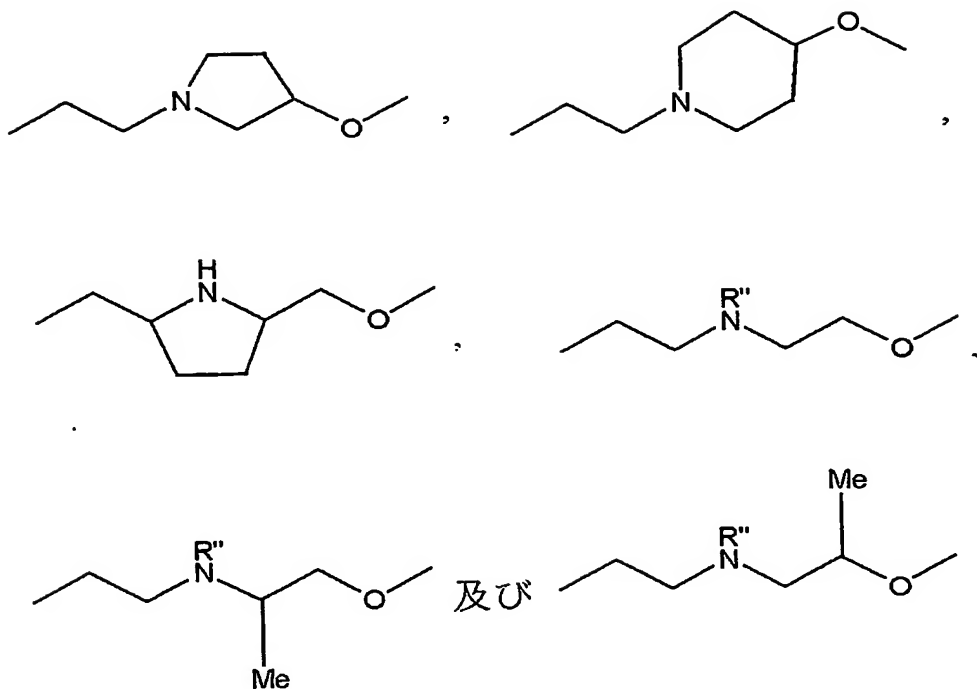


【0062】

などであり、好ましくは、

【0063】

【化22】

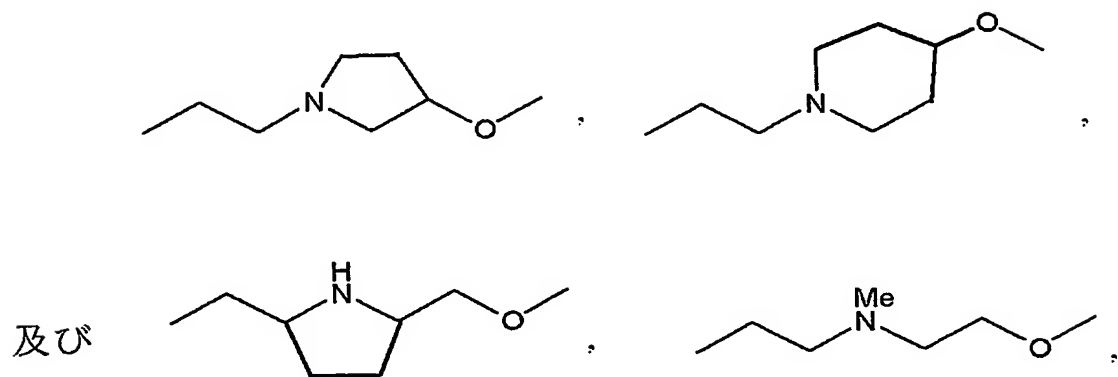


【0064】

(ここで、R'' は、水素原子又はメチル基である) などであり、  
さらに好ましくは、

【0065】

【化23】



【0066】

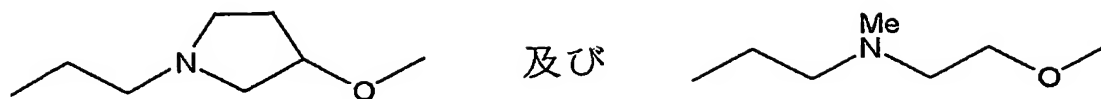
であり、

とりわけ好ましくは、

【0067】



## 【化24】



## 【0068】

である。上記のように、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ のいずれかが窒素原子であることは、式(I)で示される化合物の溶解性向上の観点から好ましい。

## 【0069】

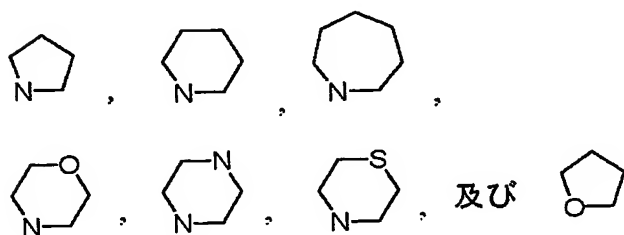
Rは、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、又は $R_a$ 及び $R_b$ で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基を示すか（ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアリル基、又はハロゲン化低級アルキル基である。）；

或いは、＜置換基群 $\alpha$ ＞から選択される置換基（ここで、該置換基は、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基、 $C_3-C_6$ シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、及びフェニル基で置換される低級アルキル基からなる群〔以下、これを、＜置換基群 $\gamma$ ＞という。〕から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

或いは、

## 【0070】

## 【化25】



## 【0071】

からなる群（以下、これを、＜置換基群 $\beta_2$ ＞という。）から選択される脂肪族複素環基若しくは芳香族複素環基（ここで、該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基は、低級アルキル基並びに＜置換基群 $\alpha$ ＞及び＜置換基群 $\gamma$ ＞から選択

される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。)、又は該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基で置換される低級アルキル基を示す。

【0072】

上記Rは、キノキサリノンに対して、好ましくは、下記式のように結合し、

【0073】

【化26】

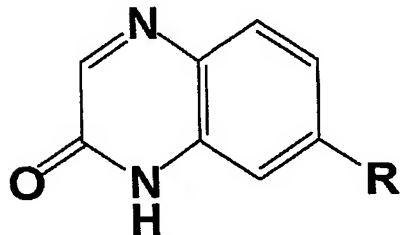


【0074】

より好ましくは、下記式のように結合する。

【0075】

【化27】

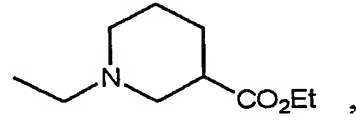
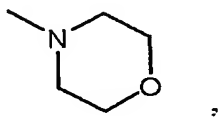
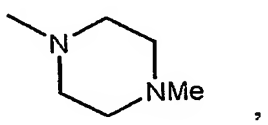
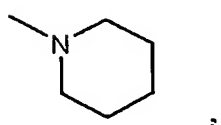
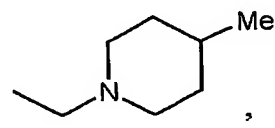
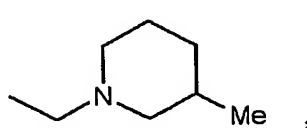
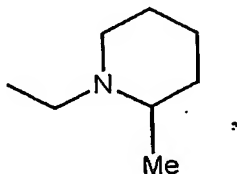
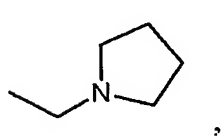


上記Rは、例えば、

【0076】

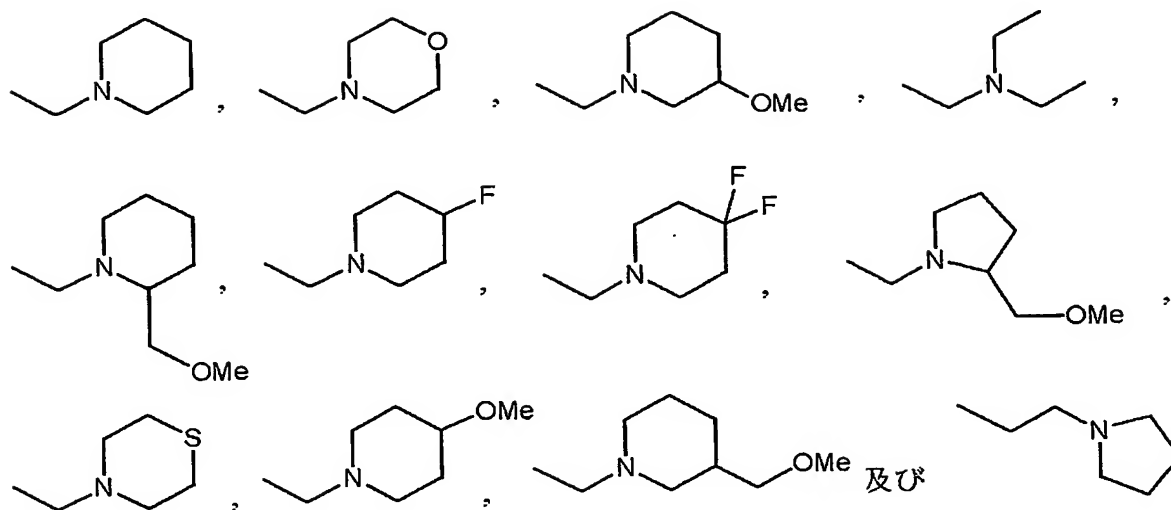
【化28】

H, ,



【0077】

【化29】

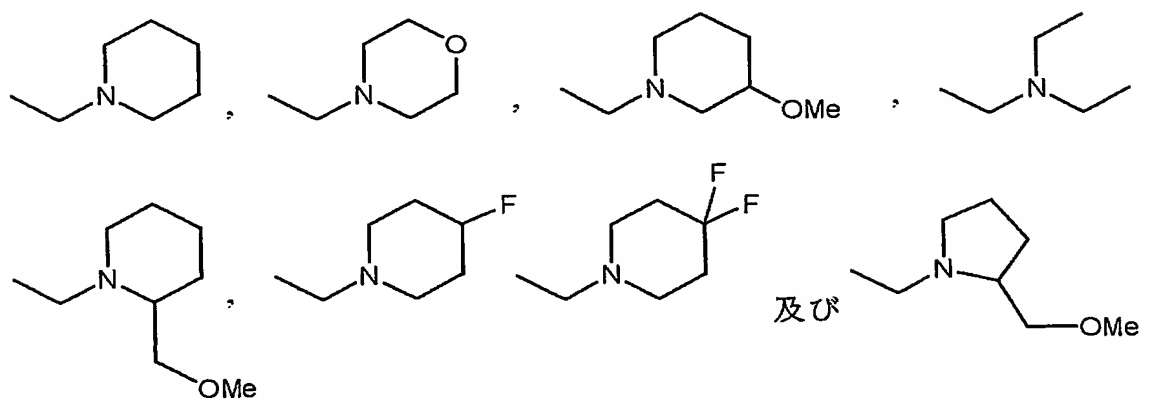


【0078】

などであり、好ましくは、

【0079】

【化30】

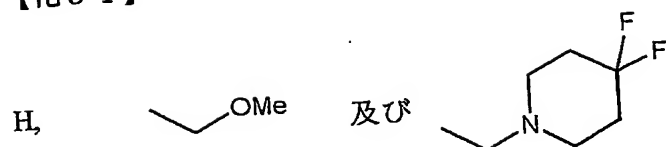


【0080】

であり、さらに好ましくは、

【0081】

【化31】



【0082】

である。

【0083】

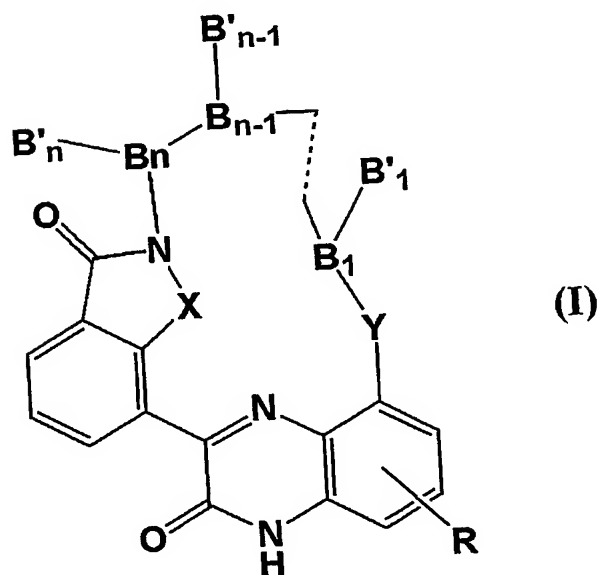
次に、本発明に係る一般式 (I) の化合物 (この医薬上許容される塩若しくはエステルを含む) は、下記のように表現することができる。

【0084】

(i) キノキサリノン誘導体である一般式 (I) :

【0085】

【化32】



【0086】

[式中、

Xは、NH、S、O又はCH<sub>2</sub>であり、

Yは、O又はNR' (ここで、R' は、水素原子又は低級アルキル基である。

) であり、

nは、4、5又は6であり、

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ は、互いに他から独立して、C、CH、 $CR_0$ 、N、又はO であり（ここで、

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ が、互いに他から独立して、Cを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、それぞれオキシ基を表し；

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ が、互いに他から独立して、Oを表すとき、 $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、それぞれ $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ と一緒にOを形成するが、 $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び $B_n$ のうち2個以上が同時に、それぞれ $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ と一緒にOを形成することはなく；そして、

$R_0$ は、低級アルキル基である。）

$B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、互いに他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキル基又は低級アルケニル基であり（ここで、

該低級アルキル基及び該低級アルケニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、及び低級アルキルアミノ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよく；そして、

$B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ 〔ここで、 $i$ は、1、2、又は3である。〕が $B_i, B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、又は、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ 〔ここで、 $i$ は、1又は2である。〕が $B_i, B_{i+1}, B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、 $C_{5-6}$ シクロアルキル基又は<置換基群 $\beta_1$ >から選択される脂肪族複素環基を形成してもよく、該シクロアルキル基及び該脂肪族複素環は、<置換基群 $\alpha$ >から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）；

Rは、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、又は $R_a$ 及び $R_b$ で窒素原子がジ置換されたアミノ低級アルキル基を示すか（ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、又はハロゲン化低級アルキル基である。）；

或いは、＜置換基群  $\alpha$ ＞から選択される置換基（ここで、該置換基は、＜置換基群  $\gamma$ ＞から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

或いは、＜置換基群  $\beta_2$ ＞から選択される脂肪族複素環基若しくは芳香族複素環基（ここで、該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基は、低級アルキル基並びに＜置換基群  $\alpha$ ＞及び＜置換基群  $\gamma$ ＞から選択される同一又は異なる置換基で1個又は2個以上置換されてもよい。）、又は該脂肪族複素環基若しくは該芳香族複素環基で置換される低級アルキル基を示し、

ここで、＜置換基群  $\alpha$ ＞、＜置換基群  $\beta_1$ ＞、＜置換基群  $\beta_2$ ＞及び＜置換基群  $\gamma$ ＞は、下記の通りである。

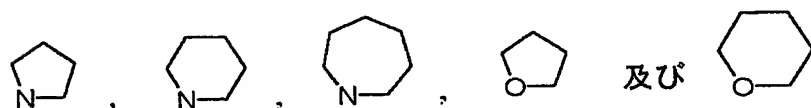
＜置換基群  $\alpha$ ＞：

ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、アミド基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキル基、及びハロゲン化低級アルコキシ基

＜置換基群  $\beta_1$ ＞：

【0087】

【化33】

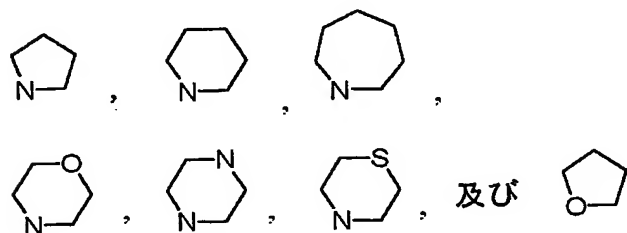


【0088】

＜置換基群  $\beta_2$ ＞：

【0089】

【化34】



【0090】

<置換基群  $\gamma$ >:

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基で置換される低級アルキル基、フェニル基、及びフェニル基で置換される低級アルキル基]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【0091】

(i i) Xが、NH又はSであり、かつ、Yが、Oである、上記(i)の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【0092】

(i i i) n=5である、上記(i i)の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【0093】

(i v) B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>、B<sub>4</sub>、及びB<sub>5</sub>が、互いに他から独立して、CHであるか； 或いは、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>4</sub>、及びB<sub>5</sub>が、互いに他から独立して、CHであり、B<sub>3</sub>が、N又はOである、上記(i i i)の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【0094】

(v) <置換基群  $\alpha$ >が、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルキルアミノ基、及びハロゲン化低級アルキル基であり、  
<置換基群  $\beta_1$ >が、

【0095】

【化35】



【0096】

である、

上記(i v)の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【0097】

(v i) B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>4</sub>、及びB<sub>5</sub>が、互いに他から独立して、CHであり、

$B_3$ が、Nであり、かつ、

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のすべてが水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち1個が低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち少なくとも2個以上が、互いに他から独立して低級アルキル又は低級アルケニル基であり、かつ、残りがすべて水素原子であるか；

或いは、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、及び $B'_5$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ （ここで、 $i$ は、1、2、又は3である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、＜置換基群 $\beta_1$ ＞から選択される脂肪族複素環（ここで、該脂肪族複素環は、＜置換基群 $\alpha$ ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい。）を形成し、かつ、残りが水素原子、低級アルキル又は低級アルケニル基である、上記（v）の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

### 【0098】

(v i i)  $n=6$ であり；

$B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_5$ 及び $B_6$ が、互いに他から独立して、CHであり、 $B_4$ が、Nであり；そして、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $B'_3$ 、 $B'_4$ 、 $B'_5$ 及び $B'_6$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ （ここで、 $i$ は、1又は2である。）が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、

### 【0099】

#### 【化36】



### 【0100】

を形成し、残りがすべて水素原子である、

上記（i i）の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

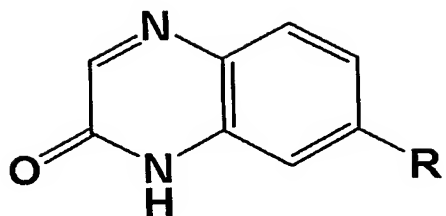
### 【0101】

(v i i i) Rがキノキサリノンに対して下記式で示されるように結合した

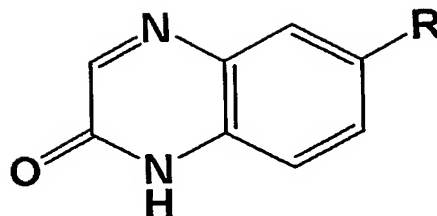


【0102】

【化37】



又は



【0103】

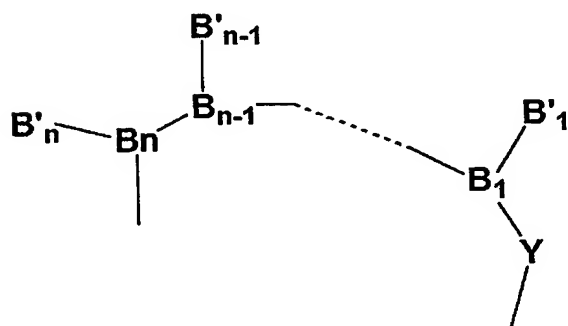
上記 (v i) 又は (v i i) の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【0104】

(i x)

【0105】

【化38】

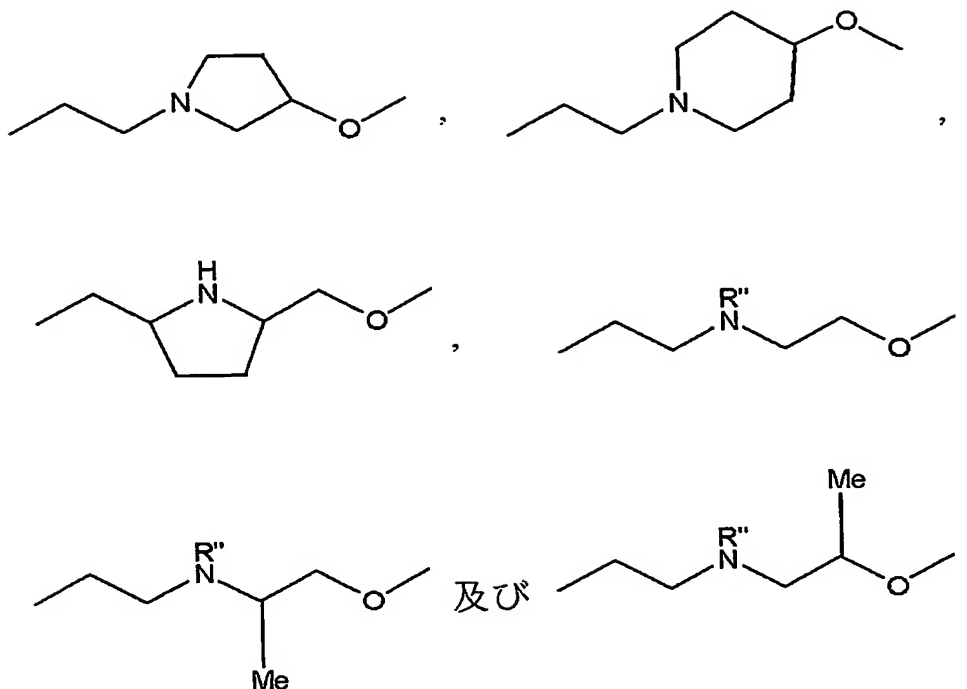


【0106】

が、

【0107】

【化39】

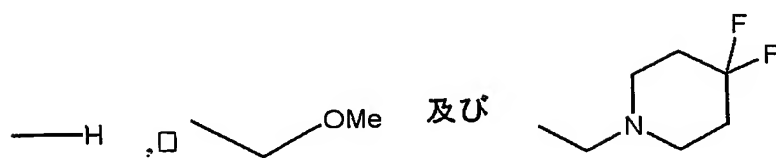


【0108】

からなる群から選択され（ここで、R'' は、水素原子又はメチル基である）、かつ、Rが、

【0109】

【化40】



【0110】

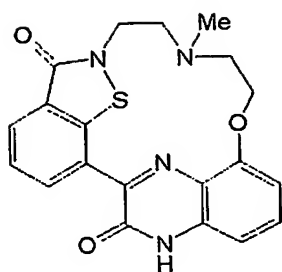
からなる群から選択される、上記（ii）の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

【0111】

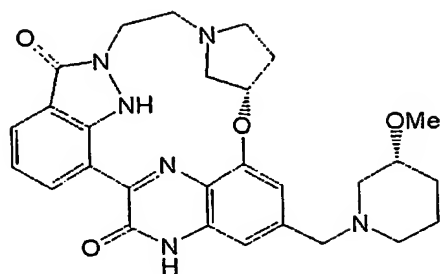
(x) 該キノキサリノン誘導体が、

【0112】

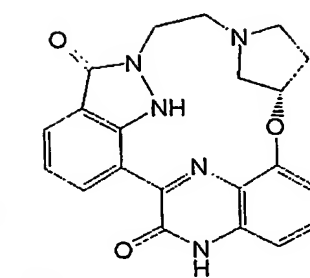
## 【化 4 1】



[9]



[11]



又は

[76]

## 【0113】

である、上記 (i) の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

## 【0114】

(x i) 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、上記 (i) ないし (x) いずれかに記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。

## 【0115】

(x i i) 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、上記 (i) ないし (x) いずれかに記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、C d k 阻害剤。

## 【0116】

(x i i i) 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、上記 (i) ないし (x) いずれかに記載のキノキサリノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。

## 【0117】

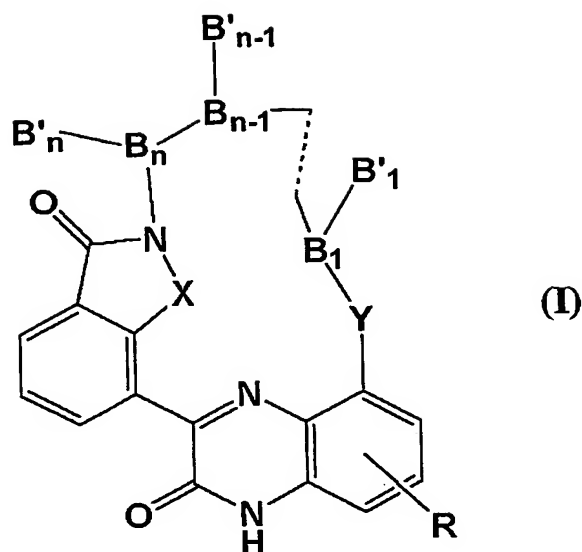
次に、本発明に係る一般式 (I) の化合物の製造方法について以下説明する。

## 【0118】

一般式 (I) :

## 【0119】

【化42】

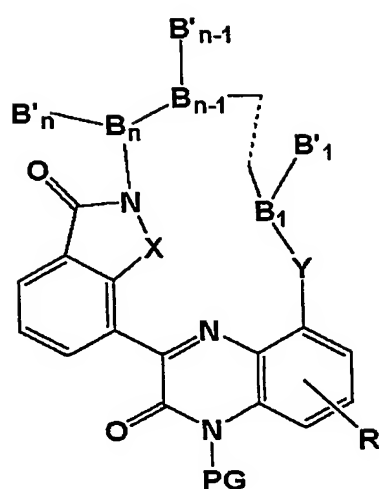


【0120】

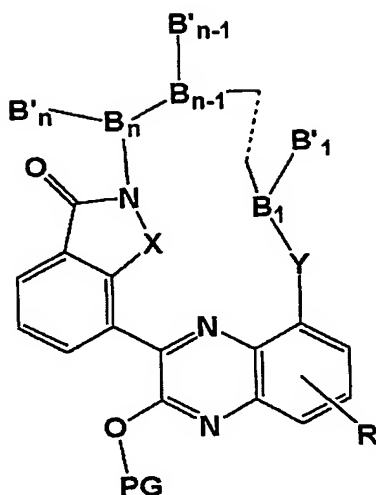
で示される化合物（ここで、X、Y、n； B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、...、B<sub>n-1</sub>、及び B<sub>n</sub>； B'<sub>1</sub>、B'<sub>2</sub>、...、B'<sub>n-1</sub>、及び B'<sub>n</sub>； R、＜置換基群 α＞、＜置換基群 β<sub>1</sub>＞、＜置換基群 β<sub>2</sub>＞、及び＜置換基群 γ＞は、上記と同義である。）は、下記式（II）又は（III）で示される化合物（ここで、X、Y、n； B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、...、B<sub>n-1</sub>、及び B<sub>n</sub>； B'<sub>1</sub>、B'<sub>2</sub>、...、B'<sub>n-1</sub>、及び B'<sub>n</sub>； R、＜置換基群 α＞、＜置換基群 β<sub>1</sub>＞、＜置換基群 β<sub>2</sub>＞、及び＜置換基群 γ＞は、上記と同義であり、PGは保護基を表す。）における保護基を除去することにより得ることができる。ここで、PGは、例えば、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ベンジル基、t-ブチル基、メチル基、エチル基、メトキシメチル基、2-（トリメチルシリルエトキシ）メチル基などであり、好ましくはメチル基、2-（トリメチルシリルエトキシ）メチル基、メトキシメチル基である。保護基の除去は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照]又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸を用いる加溶媒分解により行うことができる。

【0121】

【化43】



(II)



(III)

【0122】

以下、上記式 (II) 又は式 (III) で示される化合物の製造法を示す。

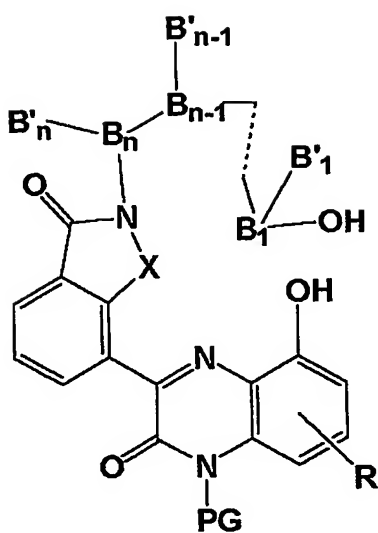
製造法 A:

上記式 (II) 又は (III) で示される化合物 (ここで、Y が酸素原子である。) は、下記式 (IV) 又は (V) で示される化合物 (ここで、X、Y、n;

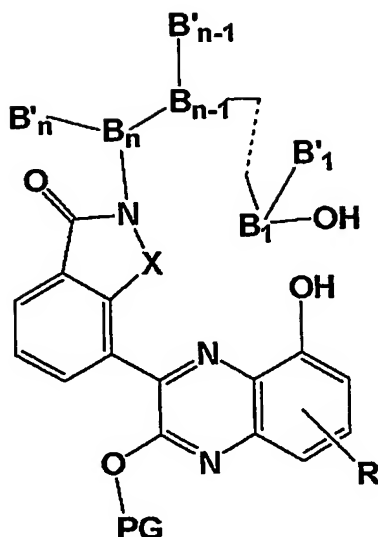
$B_1$ 、 $B_2$ 、...、 $B_{n-1}$ 、及び  $B_n$ ;  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$ ; R、<置換基群  $\alpha$ >、<置換基群  $\beta_1$ >、<置換基群  $\beta_2$ >、<置換基群  $\gamma$ >、及び PG は、上記と同義である。) を光延反応 (Synthesis, 1981, 1) による分子内環化をして得ることができる。例えば、下記式 (IV) 又は (V) で示される化合物をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルと反応することにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から室温である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

【0123】

## 【化 4 4】



(IV)



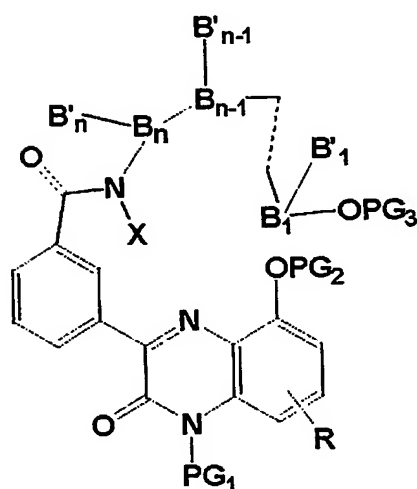
(V)

上記式 (IV) で示される化合物は、下記式 (VI) で示される化合物 (ここで、 $n$ ;  $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び  $B_n$ ;  $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$ ;  $R$ 、＜置換基群  $\alpha$ ＞、＜置換基群  $\beta_1$ ＞、＜置換基群  $\beta_2$ ＞、及び＜置換基群  $\gamma$ ＞は、上記と同義であり;  $PG_1, PG_2$  及び  $PG_3$  は保護基を示し;  $PG_1$  及び  $PG_2$  は、同一又は異なって、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ベンジル基、*t*-ブチル基、メチル基、エチル基、メトキシメチル基、2-(トリメチルシリルエトキシ)メチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基などであり、好ましくはメチル基、2-(トリメチルシリルエトキシ)メチル基、メトキシメチル基であり; また、 $PG_3$  は、水素原子、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ベンジル基、メトキシメチル基、2-(トリメチルシリルエトキシ)メチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基などであり、好ましくは *t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンゾイル基である。) から、 $PG_2$  または  $PG_3$  で表される保護基を除去することにより合成することができる。保護基は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・

シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照]又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、パラジウム炭素触媒やラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

【0124】

【化45】

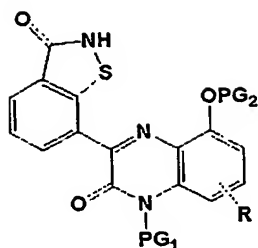


(VI)

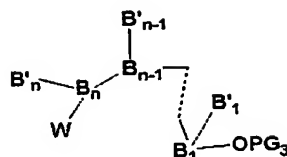
上記式 (VI) で示される化合物 (ここで、XがSである。) は、下記式 (VII) 及び (VIII) で示される化合物 (ここで、 $n$ ;  $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ , 及び  $B_n$ ;  $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ , 及び  $B'_n$ ;  $R$ , <置換基群  $\alpha$ >, <置換基群  $\beta_1$ >, <置換基群  $\beta_2$ >, <置換基群  $\gamma$ >,  $PG_1$ ,  $PG_2$  及び  $PG_3$  は、上記と同義であり、Wはメタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。) を、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基と反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは100℃である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

【0125】

## 【化46】



(VII)

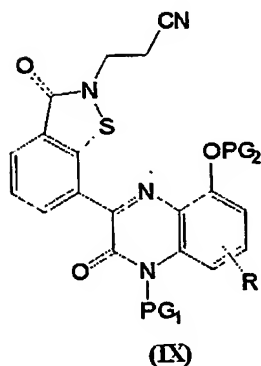


(VIII)

上記式 (VII) で示される化合物は、下記式 (IX) で示される化合物 (ここで、R、＜置換基群  $\alpha$ ＞、＜置換基群  $\beta_1$ ＞、＜置換基群  $\beta_2$ ＞、＜置換基群  $\gamma$ ＞、PG<sub>1</sub>及びPG<sub>2</sub>は、上記と同義である。) を、テトラヒドロフラン等の溶媒中、リチウムヘキサメチルジシラジド等の塩基と反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃～沸点であり、好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、好ましくは1時間であり、反応時間は適宜増減することができる。

## 【0126】

## 【化47】



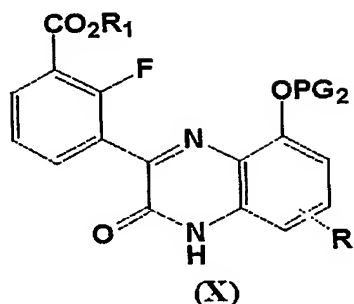
(IX)

上記式 (IX) で示される化合物は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法に準じて、下記式 (X) で示される化合物 (ここで、R<sub>1</sub>はメチル基、エチル基等の低級アルキル基を示し、R、＜置換基群  $\alpha$ ＞、＜置換基群  $\beta_1$ ＞、＜置換基群  $\beta_2$ ＞、＜置換基群  $\gamma$ ＞、及びPG<sub>2</sub>は、上記と同義である。) および2-シアノエチルアミンから合成することができる。

## 【0127】



## 【化48】

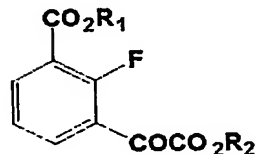


## 【0128】

上記式 (X) で示される化合物は、下記式 (XI) で示される化合物（ここで、 $R_1$  及び  $R_2$  は、同一又は異なって、メチル基、エチル基等の低級アルキル基を示す。）から、国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法 A に準じて合成することができる。

## 【0129】

## 【化49】



(XI)

## 【0130】

上記式 (XI) で示される化合物は、対応する（2-フルオロ-3-ヨードフェニル）オキソ酢酸エステルを、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒にメタノール、エタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中で、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等の配位子と酢酸パラジウム (II) 等のパラジウム触媒とトリエチルアミン等の塩基存在下、一酸化炭素と反応することにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、50℃から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

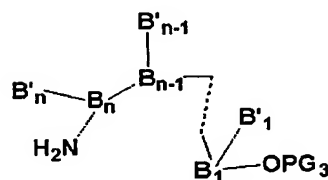
## 【0131】

上記式(VI)で示される化合物(ここで、XがSである。)は、上記の方法に加え、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法に準じて上記式(X)および下記式(XII)で示される化合物(ここで、n;

$B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ , 及び $B_n$ ;  $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ , 及び $B'_n$ ; <置換基群 $\alpha$ >, <置換基群 $\beta_1$ >, <置換基群 $\beta_2$ >, <置換基群 $\gamma$ >及びPG<sub>3</sub>は、上記と同義である。)から合成することができる。

## 【0132】

## 【化50】



(XII)

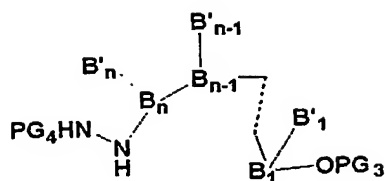
## 【0133】

上記式(VI)で示される化合物(ここで、XがNHである。)は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-2bに記載の製法に準じ、上記式(X)および下記式(XIII)で示される化合物(ここで、n;  $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ , 及び $B_n$ ;  $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ , 及び $B'_n$ ;

<置換基群 $\alpha$ >, <置換基群 $\beta_1$ >, <置換基群 $\beta_2$ >, <置換基群 $\gamma$ >及びPG<sub>3</sub>は、上記と同義であり; PG<sub>4</sub>はt-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどであり、好ましくはt-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニルである。)から合成することができる。

## 【0134】

## 【化51】



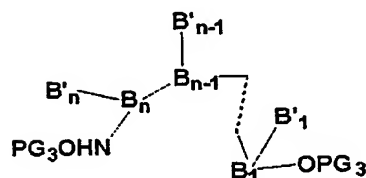
(XIII)

## 【0135】

上記式 (VI) で示される化合物 (ここで、XがOである。) は、国際公開第 02/02550号パンフレット製造法B-3に記載の製法に準じ、上記式 (X) および下記式 (XIV) で示される化合物 (ここで、 $n$ ;  $B_1$ 、 $B_2$ 、...、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ ;  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ ; <置換基群  $\alpha$ >、<置換基群  $\beta_1$ >、<置換基群  $\beta_2$ >、<置換基群  $\gamma$ >及び $PG_3$ は、上記と同義である。) から合成することができる。

## 【0136】

## 【化52】



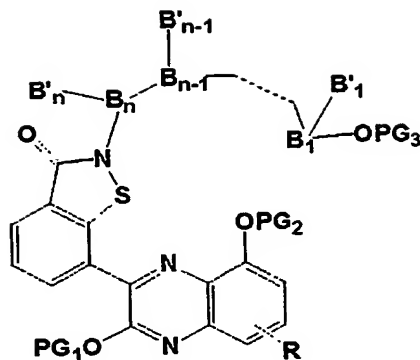
(XIV)

## 【0137】

上記式 (V) で示される化合物 (ここで、XがSである。) は、国際公開第 02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法に準じて、下記式 (XV) で示される化合物 (ここで、 $n$ ;  $B_1$ 、 $B_2$ 、...、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ ;  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ ;  $R$ 、<置換基群  $\alpha$ >、<置換基群  $\beta_1$ >、<置換基群  $\beta_2$ >、<置換基群  $\gamma$ >、 $PG_1$ 、 $PG_2$ 及び $PG_3$ は、上記と同義である。) から合成することができる。

## 【0138】

## 【化53】



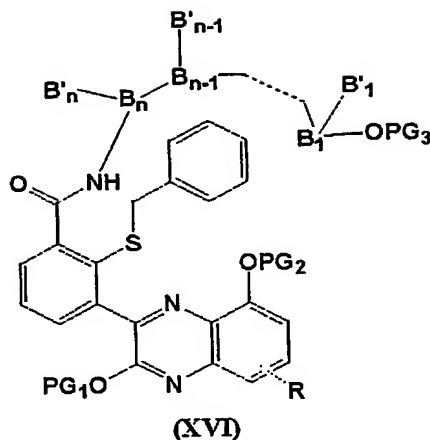
(XV)

## 【0139】

上記式 (XV) で示される化合物は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法により、下記式 (XVI) で示される化合物 (ここで、 $n$ ;  $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ 、及び  $B_n$ ;  $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$ ;  $R$ 、〈置換基群  $\alpha$ 〉、〈置換基群  $\beta_1$ 〉、〈置換基群  $\beta_2$ 〉、〈置換基群  $\gamma$ 〉、 $PG_1$ 、 $PG_2$  及び  $PG_3$  は、上記と同義である。) から合成することができる。あるいは、上記式 (XV) で示される化合物は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法を改良した以下の方法、すなわち、下記式 (XVI) で示される化合物を、塩化メチレン等の溶媒中、N-メチルピロリジン、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、塩化スルフリルと反応させることによっても合成できる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、 $-78^\circ\text{C}$  から  $-50^\circ\text{C}$  である。また、反応は、通常、10~60分間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

## 【0140】

## 【化54】

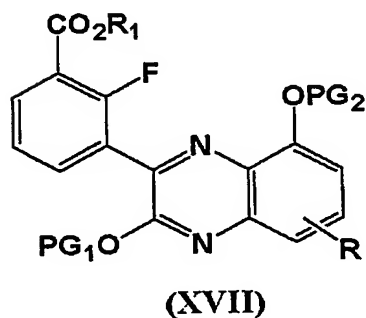


## 【0141】

上記式 (XVI) で示される化合物は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-1に記載の製法に準じて、下記式 (XVII) で示される化合物 (ここで、R、＜置換基群 $\alpha$ ＞、＜置換基群 $\beta_1$ ＞、＜置換基群 $\beta_2$ ＞、＜置換基群 $\gamma$ ＞、R<sub>1</sub>、PG<sub>1</sub>及びPG<sub>2</sub>は、上記と同義である。) から合成することができる。

## 【0142】

## 【化55】



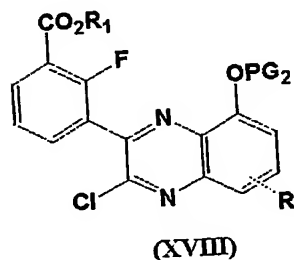
## 【0143】

上記式 (XVII) で示される化合物は、下記式 (XVIII) で示される化合物 (ここで、R、＜置換基群 $\alpha$ ＞、＜置換基群 $\beta_1$ ＞、＜置換基群 $\beta_2$ ＞、＜置換基群 $\gamma$ ＞、R<sub>1</sub>及びPG<sub>2</sub>は、上記と同義である。) を、テトラヒドロフランやメタノール等の溶媒中、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシドと反応することにより合成することができる。この場合において、反応温度は、

使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から50℃であり、好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

【0144】

【化56】



【0145】

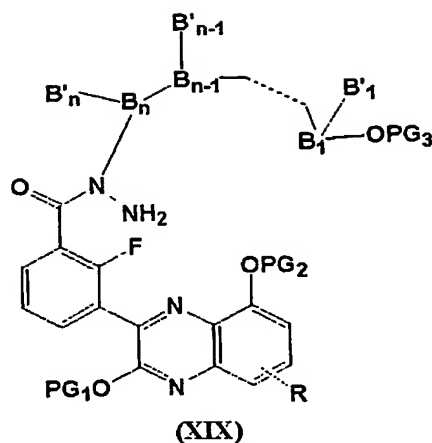
上記式 (XVII) で示される化合物は、上記式 (X) で示される化合物を、塩化チオニル及びN, N-ジメチルホルムアミドと反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり好ましくは沸点である。また、反応は、通常、10～60分間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

【0146】

上記式 (V) で示される化合物（ここで、XがNHである。）は、国際公開第02/02550号パンフレット製造法B-2bに記載の製法に準じて、下記式 (XIX) で示される化合物（ここで、n; B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, . . . , B<sub>n-1</sub>, 及びB<sub>n</sub>; B'<sub>1</sub>, B'<sub>2</sub>, . . . , B'<sub>n-1</sub>, 及びB'<sub>n</sub>; R, <置換基群 α>, <置換基群 β<sub>1</sub>>, <置換基群 β<sub>2</sub>>, <置換基群 γ>, PG<sub>1</sub>, PG<sub>2</sub>及びPG<sub>3</sub>は、上記と同義である。）から合成することができる。

【0147】

## 【化57】

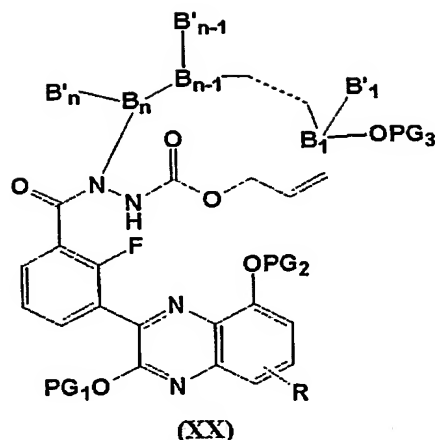


## 【0148】

上記式 (XIX) で示される化合物は、国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法 B-2b に記載の製法に準じて、上記式 (XVII) で示される化合物と上記式 (XIII) で示される化合物から合成することができる。あるいは、上記式 (XIX) で示される化合物は、下記式 (XX) で示される化合物 (ここで、 $n$ ;  $B_1, B_2, \dots, B_{n-1}$ , 及び  $B_n$ ;  $B'_1, B'_2, \dots, B'_{n-1}$ , 及び  $B'_n$ ;  $R$ , <置換基群  $\alpha$ >, <置換基群  $\beta_1$ >, <置換基群  $\beta_2$ >, <置換基群  $\gamma$ >,  $PG_1$ ,  $PG_2$  及び  $PG_3$  は、上記と同義である。) を、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等のパラジウム触媒、ジエチルアミンおよびギ酸等の求核剤とテトラヒドロフラン等の溶媒中で反応させることによっても合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、 $0^\circ\text{C}$  から室温である。また、反応は、通常、1~24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

## 【0149】

【化 5 8】



【0 1 5 0】

上記式 (X X) で示される化合物は、国際公開第 0 2 / 0 2 5 5 0 号パンフレット製造法 B - 2 b に準じて、上記式 (X V I I) で示される化合物と上記式 (X I I I) で示される化合物 (ここで、P G<sub>4</sub>がアリルオキシカルボニルである。) から合成することができる。

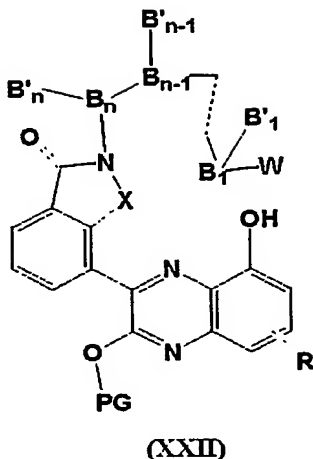
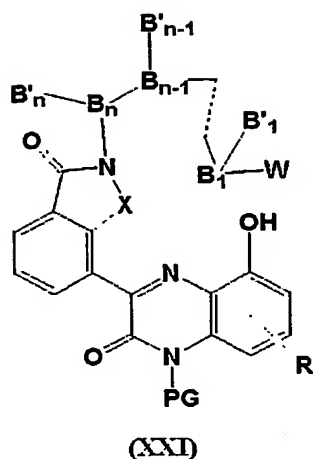
製造法B：

上記式 (I I) 又は (I I I) で示される化合物 (ここで、Yが酸素原子である。) は、下記式 (X X I) 又は (X X I I) で示される化合物 (ここで、X、 $n$ ;  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ ;  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_n$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ ;  $R$ 、＜置換基群 $\alpha$ ＞、＜置換基群 $\beta_1$ ＞、＜置換基群 $\beta_2$ ＞、＜置換基群 $\gamma$ ＞、及び $PG$ は、上記と同義であり、 $W$ は、ヨウ素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基などの脱離基を示す。) を、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、炭酸カリウム等の塩基と反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から $100^{\circ}C$ であり、好ましくは $60^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$ である。また、反応は、通常、 $1 \sim 24$ 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

**【 0 1 5 1 】**



## 【化 5 9】



## 【0152】

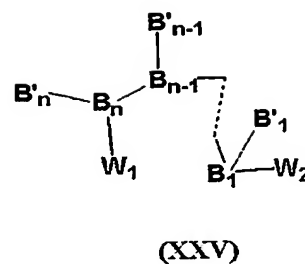
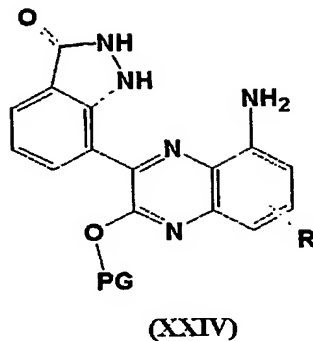
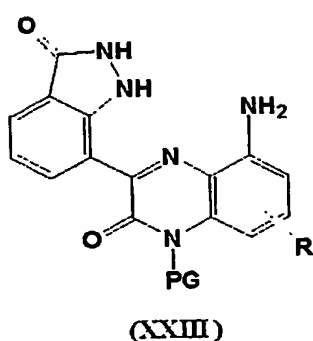
上記式 (XXI) 又は (XXII) で示される化合物は、上記製造法 A に準じ合成することができる。

## 製造法 C:

上記式 (II) 又は (III) で示される化合物 (ここで、X が NH であり、Y が窒素原子である。) は、下記式 (XIII) 又は (XIV) で示される化合物と下記式 (XV) で示される化合物 (ここで、X、n;  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び  $B_n$ ;  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び  $B'_n$ ; R、<置換基群  $\alpha$ >、<置換基群  $\beta_1$ >、<置換基群  $\beta_2$ >、<置換基群  $\gamma$ >、及び PG は、上記と同義であり、 $W_1$  及び  $W_2$  は、同一又は異なって、ヨウ素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基などの脱離基を示す。) を、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、反応させることにより合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは 60℃～80℃である。また、反応は、通常、10～60分間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

## 【0153】

## 【化 60】



## 【0154】

上記式 (XXIII) 又は (XXIV) で示される化合物は、上記製造法 A 及び国際公開第 02/02550 号パンフレット製造法に準じて合成することができる。

## 【0155】

R の導入あるいは変換は上述の合成中間体のいずれかの段階で行うことができる。以下に、上記式 (II) あるいは (III) で示される化合物における R の導入あるいは変換について説明する。

## 【0156】

上記式 (II) あるいは (III) で示される化合物（ここで、R がジアルキルアミノ基である）は、対応する上記式 (II) あるいは (III) で示される化合物（ここで、R が臭素原子である。）から、合成することができる。例えば、上記式 (II) あるいは (III) で示される化合物（ここで、R が臭素原子である。）を、トルエン、1、4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、好ましくはトルエン中、トリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加体等のパラジウム触媒とナトリウム t-ブトキシド等の塩基存在下、N-メチルピペラジン、ピペリジン、モルホリン等のジアルキルアミンと反応することにより、上記式 (II) あるいは (III) で示される化合物（ここで、R がジアルキルアミノ基である。）を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じ

て適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは60℃～120℃である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0157】

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがビニル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) を、トルエン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、好ましくはトルエン中、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等のパラジウム触媒存在下、トリブチルビニルスズと反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがビニル基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは80℃～100℃である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0158】

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがアルコキシカルボニル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) から、合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rが臭素原子である。) を、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒にメタノール、エタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中で、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン等の配位子と酢酸パラジウム (I I) 等のパラジウム触媒と重曹等の塩基存在下、一酸化炭素と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、Rがアルコキシカルボニル基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるい

は反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、50℃から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0159】

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシカルボニル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がアルコキシカルボニル基である。) を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水溶液と反応させることにより、合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点であり好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0160】

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシカルボニル基である。) の還元反応により合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシカルボニル基である。) を、テトラヒドロフラン等の溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、ベンゾトリアゾー1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート等の縮合剤と0℃～室温で5分～1時間反応させた後、テトラヒドロホウ酸リチウム等の還元剤と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から室温である。また、反応は、通常、10分～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0161】

上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が (ジアルキル) アミノメチル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) から合成することができる。すなわち、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が (ジアルキル) アミノメチル基である。) は、そのヒドロキシメチル基をメタンスルホニルオキシメチル基あるいはクロロメチル基等に変換した後、ジアルキルアミンとアルキル化反応を行なうか、または酸触媒の存在下ジアルキルアミンとアルキル化反応を行なうことにより合成することができる。前者の方法では、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) を、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、酢酸エチル等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基存在下、塩化メタンスルホニルと反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がメタンスルホニルオキシメチル基である。) を得る。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から室温である。また、反応は、通常、1～2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。さらに、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がメタンスルホニルオキシメチル基である。) を、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の無機塩基存在下、ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、ジエチルアミン等のジアルキルアミンと反応させることにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が (ジアルキル) アミノメチル基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。後者の方法では、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) を、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、酢

酸エチル、トルエン等の溶媒中、酢酸、塩酸、硫酸、4-トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下、ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、ジエチルアミン等のジアルキルアミンと反応させることにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が (ジアルキル) アミノメチル基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1~3 日間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0162】

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がアルコキシメチル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) のアルキル化により合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がヒドロキシメチル基である。) を、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド等の無機塩基存在下、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル等のアルキル化剤と反応することにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がアルコキシメチル基である。) を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点であり、好ましくは室温である。また、反応は、通常、1~24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0163】

また、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R が 2-[ (ジアルキル) アミノ]エチル基である。) は、対応する上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がビニル基である。製造法は前述した通りである。) に対するジアルキルアミノ基の付加反応により合成することができる。例えば、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物 (ここで、R がビニル基である。) を封管中、ピロリジン等のジアルキルアミンを溶

媒とし、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、100℃～150℃、好ましくは、120℃にて反応を行うことにより、上記式 (I I) あるいは (I I I) で示される化合物（ここで、R が 2-[(ジアルキル) アミノ]エチル基である。）を合成することができる。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

#### 【0164】

また、その他の R（例えばメチル基、エチル基等の低級アルキル基、脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基など）についても上記の方法に準じて合成することができる。

#### 【0165】

なお、本発明に関わる一般式 (I) の化合物の製造に際し使用する原料化合物、試薬、(2-フルオロ-3-ヨードフェニル) オキシ酢酸エステルおよび上記式 (V I I I), (X I I), (X I I I), (X I V), (X X V) で示される化合物は公知化合物であるか、あるいは公知化合物を利用して、それ自体公知の方法で製造することができる。

#### 【0166】

以下、(2-フルオロ-3-ヨードフェニル) オキシ酢酸エステルおよび上記式 (V I I I), (X I I), (X I I I), (X I V), (X X V) で示される化合物について説明する。

#### 【0167】

(2-フルオロ-3-ヨードフェニル) オキシ酢酸エステルは、市販の 2-フルオロ-1-ヨードベンゼンに、低温下テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基を反応させた後、得られたリチオ体にクロロオキソアセテート誘導体またはシュウ酸ジエステルを反応させて合成することができる。

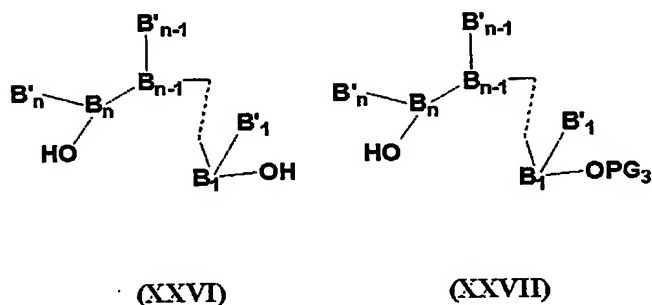
#### 【0168】

上記式 (V I I I) で示される化合物は、下記式 (X X V I) で示されるジオ

ール体（ここで、 $n$ ；  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ ；  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ ； <置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta_1$ >、<置換基群 $\beta_2$ >、<置換基群 $\gamma$ >は、上記と同義である。また、このジオール体は、市販品として入手可能であるか、または、対応するジエステル、ジカルボン酸等の公知化合物から水素化リチウムアルミニウムによる還元等の公知の方法により合成することができる。）から合成することができる。すなわち、下記式（XXVI）で示されるジオール体の一方の水酸基に保護基を導入し、下記式（XXVII）で示される化合物（ここで、 $n$ ；  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $\dots$ 、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ ；  $B'_1$ 、 $B'_2$ 、 $\dots$ 、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ ； <置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta_1$ >、<置換基群 $\beta_2$ >、<置換基群 $\gamma$ >及び $PG_3$ は、上記と同義である。）に導いた後、もう一方の水酸基を、トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メタンスルホン等と反応させることにより合成することができる。

【0169】

【化61】



上記式（XXVI）で示されるアミノアルコール誘導体は、市販品として入手することができ、また、市販のアミノアルコールの水酸基に保護基を導入することにより合成することができる。あるいは、上記式（XXVI）で示されるアミノアルコール誘導体は、上記式（XXVII）で示される化合物の脱離基 $W$ を、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、アジ化ナトリウム等を用いてアジド基と置換した後、パラジウム触媒を用いた接触水素化等によりアジド基をアミノ基に還元することで合成することができる。

【0170】

上記式（XXVII）で示されるヒドラジン誘導体は、市販のアルデヒドまたは



ケトン、あるいは上記式 (X X V I I) で示される化合物の水酸基を、三酸化硫黄ピリジン錯体等を用い酸化した後、得られるアルデヒドまたはケトンから合成することができる。すなわち、これら化合物のカルボニル基をヒドラジド基とした後、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、4-トルエンスルホン酸あるいは塩化亜鉛等の酸の存在下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム等の還元剤を反応させることで合成することができる。

#### 【0171】

上記式 (X I V) で示されるヒドロキシルアミン誘導体は、市販のオキシムを上述の方法に準じて還元することで得られるヒドロキシルアミンの2つの水酸基に保護基を導入することで合成することができる。

#### 【0172】

上記式 (X X V) で示されるジハロゲン化アルキル誘導体またはジスルホン酸エステル誘導体は、市販品として入手可能であるか、または、上記式 (X X V I) の2つの水酸基を塩化メタンスルホン等によりジスルホン酸エステルに変換することで合成することができる。さらに、このジスルホン酸エステルを、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中ヨウ化ナトリウム等と反応させ、対応するジハロゲン化アルキル誘導体に変換することができる。

#### 【0173】

以下、上記製造方法により調製された新規キノキサリン誘導体のサイクリンD 2-Cdk4阻害作用、サイクリンD 2-Cdk6阻害作用、及び5-ブロモ-2'-デオキシウリジン (5-Bromo-2'-deoxyuridine: BrdU) 取り込み阻害作用を示す。

#### Cdk4阻害作用

##### (1) サイクリンD 2-Cdk4の精製

まず、Cdk4およびその活性化因子サイクリンD 2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した

。それを昆虫細胞 Sf 9 に共感染させてサイクリン D2-Cdk 4 活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLC カラムクロマトグラフィーで精製した [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第 15 巻、7060-7069 頁、(1996 年)]。

## (2) サイクリン D2-Cdk 4 の活性測定

サイクリン D2-Cdk 4 の活性測定において、基質は RB タンパク質のアミノ酸 775 番から 787 番に相当する合成ペプチド (Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg) を用いた [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第 15 巻、7060-7069 頁、(1996 年)]。

### 【0174】

反応は北川等の方法 [オンコジーン (Oncogene)、第 7 巻、1067-1074 頁、(1992 年)] を一部改変して行った。反応液量は 21.1  $\mu$ l で、反応バッファー (R バッファー) の組成は 20 mM トリス-塩酸バッファー (pH 7.4) / 10 mM 塩化マグネシウム / 4.5 mM 2-メルカプトエタノール / 1 mM エチレングリコールビス ( $\beta$ -アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-テトラアセチックアシッド (EGTA) で、そこに精製したサイクリン D2-Cdk 4 と 100  $\mu$ M の基質ペプチドと 50  $\mu$ M の非標識 アデノシン三リン酸 (ATP) および 1  $\mu$ Ci の [ $\gamma$ -33P] 標識 ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して、30℃ で 45 分間反応させた。その後、10  $\mu$ l の 350 mM リン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドを P81 ペーパーフィルター 96 ウェルプレートに吸着させた後、75 mM リン酸バッファーで数回洗浄し、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。 [ $\gamma$ -33P] 標識 ATP は第一化学薬品社から購入した。

### 【0175】

被検化合物の反応系への添加は、まず化合物のジメチルスルホキシド (DMSO) 希釈系列を調製し、それを 1.1  $\mu$ l 加えることで行った。反応系へ DMSO を 1.1  $\mu$ l 加えたものを対照とした。

## 【0176】

本発明に係る化合物の代表化合物として以下の実施例化合物を選択し、この化合物のサイクリンD2-Cdk4活性に対するIC<sub>50</sub>値を求めた。その結果を下記の表に示す。

## 【0177】

【表1】

実施例記載の化合物(以下、その番号で示す。)	IC <sub>50</sub> (nM)
[1]	3.6
[4]	2.5
[5]	4.3
[6]	2.9
[7]	3.5
[8]	6.1
[9]	11
[10]	6.3
[11]	12
[12]	11
[14]	2.2
[20]	1.6
[23]	2.1
[25]	8.2
[28]	16
[31]	6.4
[32]	9.0
[34]	12
[35]	12
[36]	34
[37]	17
[38]	12
[39]	6.9
[45]	14
[46]	3.1
[48]	3.6
[51]	6.1
[54]	8.5
[55]	7.9
[56]	9.2
[65]	6.9
[71]	13

## 【0178】

この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD2-Cdk4阻害活性を有することは明らかである。

### Cdk6阻害作用

#### (1) サイクリンD2-Cdk6の精製

サイクリンD2-Cdk4と同様に、Cdk6及びその活性化因子サイクリンD2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それらを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD2-Cdk6活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した。

#### (2) サイクリンD2-Cdk6の活性測定

サイクリンD2-Cdk6の活性測定において、基質は合成ペプチド (Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg) を用いた。

#### 【0179】

反応は北川等の方法 [オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)] を一部改変して行った。反応液量は21.1  $\mu$ lで、Rバッファーに精製したサイクリンD2-Cdk6と100  $\mu$ Mの基質ペプチドと50  $\mu$ Mの非標識ATP及び1.5  $\mu$ Ciの [ $\gamma$ -33P] 標識ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して30℃で40分間反応させた。その後、10  $\mu$ lの350 mMリン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーフィルター96ウェルプレートに吸着させた後、75 mMリン酸バッファーで洗浄し、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

#### 【0180】

本発明に係る化合物の反応系への添加は、まず化合物のDMSO希釈系列を調製し、それを1.1  $\mu$ l加えることで行った。反応系へDMSOを1.1  $\mu$ l加えたものを対照とした。

#### 【0181】

本発明に係る化合物の代表化合物として化合物 [11] および [51] を選択し、この化合物のサイクリンD2-Cdk6活性に対するIC<sub>50</sub>値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【0182】

【表2】

実施例記載の化合物(以下、その番号で示す。)	IC <sub>50</sub> (nM)
[11]	24
[51]	23

【0183】

この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD2-Cdk6阻害活性を有することは明らかである。

【0184】

以上より、本発明に係る化合物は、強いCdk4及び／又はCdk6阻害活性を有することから、Cdk4及び／又はCdk6阻害剤として、特に、Cdk4阻害剤として有用である。また、該Cdk4及び／又はCdk6阻害剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。

5-ブロモ-2'-デオキシウリジン (5-Bromo-2'-deoxyuridine; BrdU) 取り込み阻害作用

増殖中の細胞は細胞周期のS期にDNA複製をおこない、G2期を経てM期で娘細胞に分裂する。そこで、細胞増殖の指標の一つとして、DNA複製中の細胞において新たに合成されるDNAに取り込まれるBrdUを定量する方法がある [ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ (J. Immunol. Methods)、第82巻、169-179頁、(1985年) ; ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ (J. Immunol. Methods)、第106巻、95-100頁、(1988年) ; サイトメトリー (Cytometry)、第14巻、640-648頁、(1993年) ]。そこで、本発明に係る化合物の癌細胞増殖に対する作用を調べるためにBrdU取り込み阻害作用を測定した。

### (1) 細胞培養の方法

ヒト大腸癌由来細胞株 HCT116 は 10%ウシ胎児血清添加ダルベッコ変法イーグル培地を細胞培養用培地として用い、37℃で 5%CO<sub>2</sub>存在下、飽和水蒸気環境で培養した。

### (2) BrdU取り込み阻害作用の測定

HCT116細胞を  $2.5 \times 10^3$  個含む細胞培養用培地 100  $\mu$ l ずつを 96 ウェル細胞培養用ディッシュに分注し一晩前培養した。翌日、まず本発明に係る化合物の DMSO 溶液から DMSO による希釈系列を調製した。次いでその希釈系列あるいは化合物非添加対照用として DMSO のみを細胞培養用培地に 1% 添加した。最後に、96 ウェルディッシュで前培養した細胞に、化合物あるいは DMSO のみを添加した細胞培養用培地を 100  $\mu$ l ずつ添加し 12 時間培養した。

#### 【0185】

BrdU取り込みの定量は、Cell Proliferation ELISA, BrdU (chemiluminescence) (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) を用いて行った。まず、化合物を添加して 12 時間培養した細胞に 10x 濃縮の BrdU 標識用試薬を 20  $\mu$ l ずつ添加し 37℃で 1 時間パルス標識したのち培養液を除去した。次に Fix Denat 溶液を加えて室温で 30 分間インキュベートすることで細胞の固定と DNA 変性を行った。Fix Denat 溶液を除去後、ペルオキシダーゼ標識抗 BrdU 抗体を加え室温で 90 分間インキュベートした。洗浄用溶液で 4 回洗浄後、基質を添加して室温で 10 分間反応させ、ルミノメーターで化学発光を測定した。

#### 【0186】

本発明に係る化合物の代表化合物として化合物 [11]、[12]、[39]、[51] および [71] を選択し、これらの化合物の BrdU 取り込みに対する IC<sub>50</sub> 値を求めた。その結果を表 3 に示す。

#### 【0187】

【表 3】

実施例記載の化合物(以下、その番号で示す。)	IC <sub>50</sub> (nM)
[11]	16
[12]	9.7
[39]	9.4
[51]	23
[71]	75

【0188】

本発明に係る化合物は強いBrdU取り込み阻害作用を示していることから細胞増殖阻害作用を有することは明らかで、抗がん剤（がん治療剤）として有用である。即ち、本発明に係る新規キノキサリノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む医薬組成物、或いは、本発明に係る新規キノキサリノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む抗がん剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。また、該医薬組成物及び該抗がん剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。ここで、「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」は、賦形剤〔例えば、脂肪、蜜蝋、半固体及び液体のポリオール、天然若しくは硬化オイルなど〕； 水（例えば、蒸留水、特に、注射用蒸留水など）、生理学的食塩水、アルコール（例えば、エタノール）、グリセロール、ポリオール、ブドウ糖水溶液、マンニトール、植物オイルなど； 添加剤〔例えば、増量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、調味料若しくは芳香剤、濃化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒若しくは可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は抗酸化剤〕などを意味する。

【0189】

また、本発明に係る化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの固形がん等が挙げられる。ヒトの固形がんとしては、例えば、脳がん、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルムスがん、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などが挙げられる。

## 【0190】

本発明に係る化合物は、抗がん剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩もしくは塩酸塩等を挙げることができる。

## 【0191】

本発明に係る化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせて行うことができる。具体的には、本発明に係る化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液あるいは酸性溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

## 【0192】

本発明に係る化合物のエステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエステルなどを挙げることができる。これらのエステルは遊離カルボキシ基を常法に従ってエステル化して製造することができる。

## 【0193】

本発明に係る化合物を抗がん剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

## 【0194】

ここで、固体の製剤は、常法に従い、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類； 例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類； 例えばステアリン酸等の脂肪酸； 例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩； 例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子； 例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩； 例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類； 例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体； その他、水、ゼラ



チン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

#### 【0195】

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%、さらに好ましくは5～85重量%、特に好ましくは5～30重量%の有効成分を含むことができる。

#### 【0196】

また、液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

#### 【0197】

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

#### 【0198】

また、これらの注射剤は予め溶解したものその他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを要時溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

#### 【0199】

また、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

#### 【0200】

本発明に係る化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mg、好ましくは10ないし200mg、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当り10ないし100mg、好ましくは10ないし30mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異

なるが、単回、又は2ないし5回、好ましくは2ないし3回に分けて投与することができる。

### 【0201】

#### 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。例えば、実施例にラセミ体が挙げられる場合には、そのキラル体の発明も当然本発明に含まれる。また、参考例1～32において、式[A-1]ないし[A-32]で示される化合物の製造法を示した。

### 【0202】

実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel 60F254 (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel<sup>TM</sup> C-300又はC-200 (和光純薬) 又はNH (FUJISILYSIA CHEMICAL) を用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又はQUATTRO II (マイクロマス) を用いて測定した。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部基準としてジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、またはVXR-300 (300MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。

### 【0203】

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s: シングレット

d: ダブルレット

dd: ダブル ダブルレット

t: トリプレット

dt: ダブル トリプレット

q: クアルテット

m: マルチプレット

br: ブロード

J: カップリング定数

Hz: ヘルツ

DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド

実施例または参考例で用いた略語の意味を以下に示す。

TBS: t-ブチルジメチルシリル基

Ms: メタンスルホニル基

Bz: ベンゾイル基

TBDPS: t-ブチルジフェニルシリル基

All oc: アリルオキシカルボニル基

Ac: アセチル基

DMTr t: 4, 4'-ジメトキシトリチル基

Boc: t-ブトキシカルボニル基

SEM: 2-(トリメチルシリル) エトキシメチル基

Bn: ベンジル基

MOM: メトキシメチル基

Me: メチル基

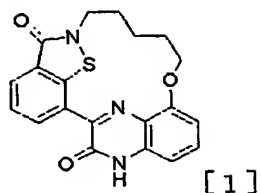
Et: エチル基

# 実施例 1

下記式[1]:

【0204】

【化62】



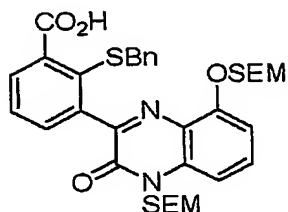
【0205】

で示される化合物の合成。

(1)

【0206】

【化63】

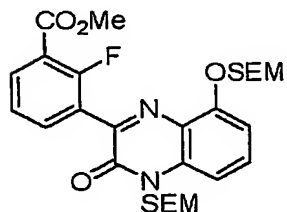


【0207】

国際公開第02/02550号パンフレットの実施例110-2)を参考にして合成した下記メチルエステル体9.90g (17.2mmol) :

【0208】

【化64】



【0209】

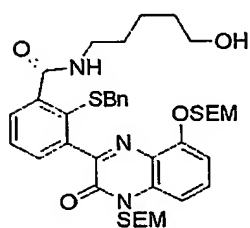
及びベンジルメルカプタン2.63mL (22.4mmol) をテトロヒドロフラン100mLに溶かし、室温にてリチウムヘキサメチルジシラジドを溶解した1M-テトロヒドロフラン溶液22.4mLを徐々に加えた。同温にて反応液を30分間攪拌した後、1N-水酸化ナトリウム水溶液100mL及びメタノール100mLを加え、60℃にて反応液を150分間攪拌した。この反応液を0℃

に冷却した後、1 N-塩酸を加え中和した。さらに、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記カルボン酸体 11.4 g を淡黄色固体として得た。

(2)

【0210】

【化65】



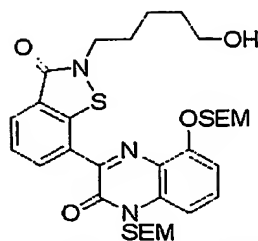
【0211】

上記(1)で得られたカルボン酸体 100 mg ( $151 \mu\text{mol}$ ) のクロロホルム溶液 1 mL に、トリエチルアミン 79  $\mu\text{L}$  ( $561 \mu\text{mol}$ ) 及び 5-アミノ-1-ペンタノール 29 mg ( $281 \mu\text{mol}$ ) を加えた。その後、この反応液に氷冷下、攪拌しながら塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム 47 mg ( $281 \mu\text{mol}$ ) のクロロホルム溶液 1 mL を滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。次に、この反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記アミド体 102 mg を淡黄色油状物として得た。

(3)

【0212】

【化66】



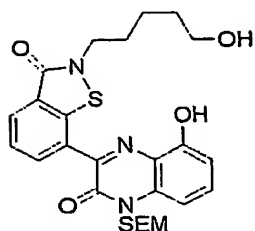
上記(2)で得られたアミド体 102 mg ( $136 \mu\text{mol}$ ) をクロロホルム

2 mL に溶解し、0℃ に冷却した後、3-クロロ過安息香酸 (約 80%) 23 mg ( $136 \mu\text{mol}$ ) を加えた。同温にて反応液を 1 時間攪拌した後、トリエチルアミン 114  $\mu\text{L}$  ( $816 \mu\text{mol}$ ) 及びトリクロロ酢酸無水物 99  $\mu\text{L}$  ( $544 \mu\text{mol}$ ) を加えた。次に、この反応液を室温に昇温し、30 分間攪拌した後、メタノール 4 mL を加えた。1 時間加熱還流した後、反応溶液を室温にもどし、クロロホルムにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ベンゾイソチアゾロン体 80 mg を黄色固形物として得た。

(4)

【0213】

【化 67】



【0214】

上記 (3) で得られたベンゾイソチアゾロン体 80 mg ( $122 \mu\text{mol}$ ) をクロロホルム 2 mL 及びメタノール 1 mL に溶解し、4 N-塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 3 mL を加え、室温で 3 時間攪拌した。得られた反応液を、氷冷下、重曹水で中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記フェノール体 52 mg を黄色固形物として得た。

(5)

【0215】

## 【化68】



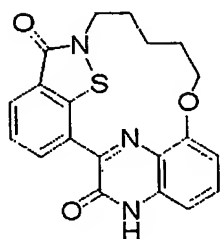
## 【0216】

上記(4)で得られたフェノール体10mg (19  $\mu\text{mol}$ ) のテトラヒドロフラン溶液1mLにトリフェニルホスフィン15mg (57  $\mu\text{mol}$ ) 及びアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液25  $\mu\text{L}$ を加え、室温下30分間撹拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記環化体10mgを黄色固体として得た。

(6)

## 【0217】

## 【化69】



上記(5)で得られた環化体を4N-塩化水素1,4-ジオキサン溶液2mLに溶かし、封管中100℃で2時間撹拌した。この反応溶液にジエチルエーテルを加えて、析出した固体をろ取し、目的化合物[1] 6.3mgを黄色固形物として得た。

## 【0218】

上記式[1]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.80-2.40 (6H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 6.81-6.97 (2H, m), 7.40-7.62 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=

7. 7 Hz), 9. 27 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 12. 8 (1H, br s).

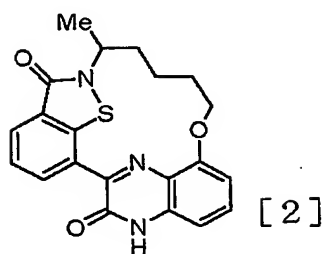
mass: 380 (M+1) +

## 実施例 2

下記式[2]:

【0219】

【化70】



【0220】

で示される化合物の合成。

【0221】

実施例1—(1)で得られたカルボン酸体100mg (154  $\mu$ mol)とJ. Med. Chem., 25 (8) 964 (1982)を参考にして合成した5-アミノ-1-ヘキサノールのラセミ体から、実施例1の方法に準じて、ラセミ体である目的化合物[2] 20mgを黄色固形物として得た。

【0222】

上記式[2]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 24 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1. 70-2. 05 (3H, m), 2. 20-2. 65 (3H, m), 4. 05-4. 65 (3H, m), 6. 95-6. 98 (2H, m), 7. 51 (1H, t,  $J=8.2$  Hz), 7. 61 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8. 02 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 9. 42 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 12. 8 (



1H, s).

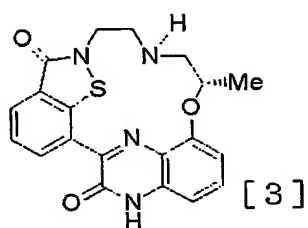
mass: 394 (M+1) +

### 実施例 3

下記式[3]:

【0223】

【化71】



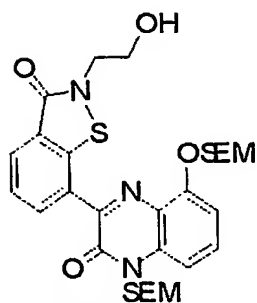
【0224】

で示される化合物の合成。

(1)

【0225】

【化72】

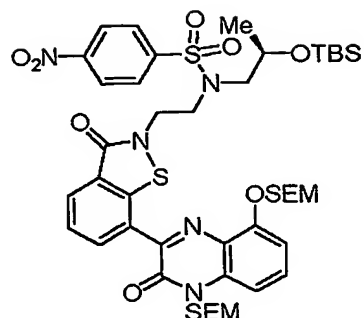


実施例 1—(2) ~ (3) の方法に準じ、実施例 1—(1) で得られたカルボン酸体 1.08 g (1.46 mmol) と 2-アミノエタノールから、上記ベンゾイソチアゾロン体 480 mg を黄色固体物として得た。

(2)

【0226】

## 【化73】



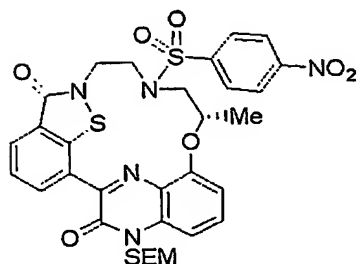
## 【0227】

上記(1)で得られたベンゾイソチアゾロン体30mg (48  $\mu$ mol)のクロロホルム溶液1mLに、トリフェニルホスフィン38mg (98  $\mu$ mol)、スルホンアミド体[A-3-1]38mg (101  $\mu$ mol)及びアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液43  $\mu$ L (98  $\mu$ mol)を加え、室温で4時間攪拌した。得られた反応溶液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ベンゾイソチアゾロン体41mgを黄色固形物として得た。

(3)

## 【0228】

## 【化74】



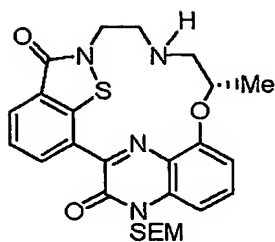
## 【0229】

実施例1-(4)～(5)の方法に準じ、上記(2)で得られたベンゾイソチアゾロン体29mg (30  $\mu$ mol)から、上記環化体11mgを黄色固形物として得た。

(4)

【0230】

【化75】



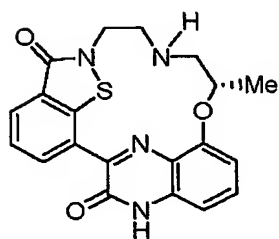
【0231】

上記(3)で得られた環化体 11 mg ( $15 \mu\text{mol}$ ) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1 mL に、チオフェノール 19  $\mu\text{L}$  ( $18 \mu\text{mol}$ ) 及び炭酸ナトリウム 6 mg ( $55 \mu\text{mol}$ ) を加え、室温で 15 時間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、アミン体 7 mg を黄色固形物として得た。

(5)

【0232】

【化76】



【0233】

実施例 1-(6) の方法に準じ、上記(4)で得られたアミン体 3 mg ( $5.7 \mu\text{mol}$ ) から、目的化合物[3] 2 mg を黄色固形物として得た。

【0234】

上記式[3]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, d,  $J=6.0 \text{ Hz}$ ), 3

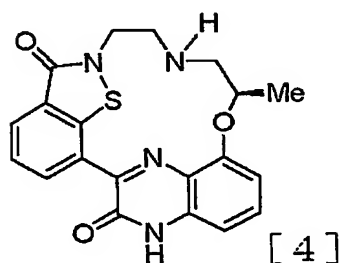
. 20-3.90 (4H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 5.05-5.18 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.52-7.78 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 9.42 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 13.0 (1H, s).  
mass: 395 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 4

下記式[4]:

【0235】

【化77】



【0236】

で示される化合物の合成。

【0237】

実施例3-(1)で得られたベンゾイソチアゾロン体15mg (24 μmol) とスルホンアミド体[A-3-2]19mg (51 μmol) から、実施例3-(2)~(5)の方法に準じて、目的化合物[4] 2mgを黄色固形物として得た。

【0238】

上記式[4]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.41 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 3.20-3.90 (4H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 5.05-5.18 (1H, m), 7.00-7.15

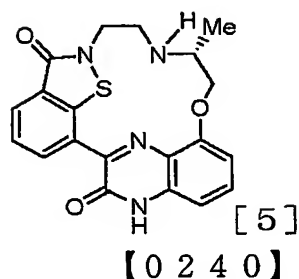
(2H, m), 7.52-7.78 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 9.42 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 13.0 (1H, s).  
 mass: 395 (M+1)<sup>+</sup>.

# 実施例 5

下記式[5]:

【0239】

【化78】



で示される化合物の合成。

【0241】

実施例 3-(2)~(5)の方法に準じ、実施例 3-(1)で得られたベンゾ  
 イソチアゾロン体 15mg (24 μmol) とスルホンアミド体[A-3-3] 1  
 9mg (51 μmol) から、目的化合物[5] 2mg を黄色固形物として得た  
 。

【0242】

上記式[5]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

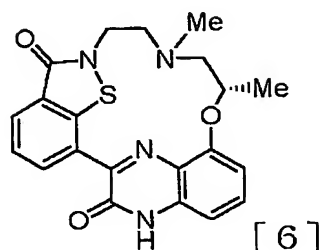
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.  
 10-4.55 (7H, m), 7.04-7.13 (2H, m), 7.58-  
 7.77 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.43 (1  
 H, br s), 9.39 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.98 (1H,  
 br s), 13.0 (1H, s).  
 mass: 395 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 6

下記式[6]:

【0243】

【化79】



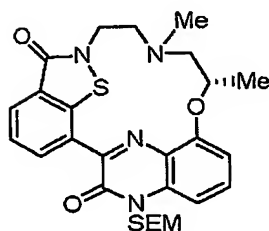
【0244】

で示される化合物の合成。

(1)

【0245】

【化80】



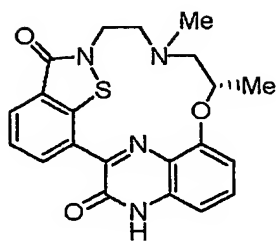
【0246】

実施例 3-(4) で得られたアミン体 4 mg ( $7.6 \mu\text{mol}$ ) のメタノール溶液 500  $\mu\text{L}$  に、35%-ホルマリン水溶液 8  $\mu\text{L}$  を加えた後、塩化亜鉛 10 mg ( $75 \mu\text{mol}$ ) とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 9.4 mg ( $150 \mu\text{mol}$ ) のメタノール溶液 500  $\mu\text{L}$  を滴下し、室温下 1 時間攪拌した。反応溶液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記 N-メチル体 4 mg を黄色固形物として得た。

(2)

【0247】

【化81】



【0248】

実施例1-(6)の方法に準じ、上記(1)で得られたN-メチル体4mg (7.4  $\mu$ mol) から、目的化合物[6] 3mgを黄色固形物として得た。

【0249】

上記式[6]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.37 (3H, s), 2.40-4.30 (6H, m), 4.85-4.98 (1H, m), 6.90-7.01 (2H, m), 7.45-7.61 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 12.7 (1H, br s).

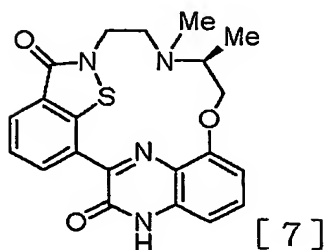
mass: 409 ( $M+1$ ) $^+$ .

#### 実施例7

下記式[7]:

【0250】

【化82】



## 【0251】

で示される化合物の合成。

## 【0252】

実施例 3-(1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 15 mg ( $24 \mu\text{mol}$ ) とスルホンアミド体 [A-3-4] 19 mg ( $51 \mu\text{mol}$ ) から、実施例 3-(2) ~ (4) 及び実施例 6 の方法に準じ、目的化合物 [7] 3 mg を黄色固形物として得た。

## 【0253】

上記式 [7] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90-1.40 (3H, m), 2.20-4.40 (10H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.00-8.15 (1H, m), 9.37 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 12.8 (1H, br s).

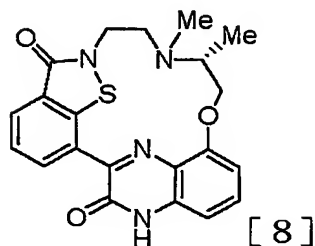
mass: 409 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 8

下記式 [8]:

## 【0254】

## 【化 8 3】



## 【0255】

で示される化合物の合成。

## 【0256】



実施例 3-(1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 15 mg ( $24 \mu\text{mol}$ ) とスルホンアミド体 [A-3-3] 19 mg ( $51 \mu\text{mol}$ ) から、実施例 3-(2) ~ (4) 及び実施例 6 の方法に準じ、目的化合物 [8] 2 mg を黄色固形物として得た。

## 【0257】

上記式 [8] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90-1.40 (3H, m), 2.20-4.40 (10H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.00-8.15 (1H, m), 9.37 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 12.8 (1H, br s).

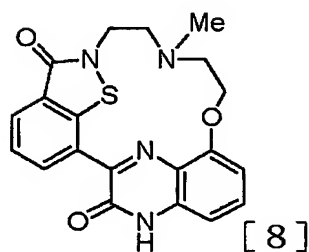
mass: 409 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 9

下記式 [9]:

## 【0258】

## 【化 84】



## 【0259】

で示される化合物の合成。

## 【0260】

実施例 3-(1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 15 mg ( $24 \mu\text{mol}$ ) とスルホンアミド体 [A-3-5] 19 mg ( $51 \mu\text{mol}$ ) から、実施例 3-(2) ~ (4) 及び実施例 6 の方法に準じ、目的化合物 [9] 2 mg を黄色固形

物として得た。

【0261】

上記式[9]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.30–4.90 (11H, m), 6.82–7.18 (2H, m), 7.40–7.80 (2H, m), 7.95–8.20 (1H, m), 9.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 12.7–13.1 (1H, m).

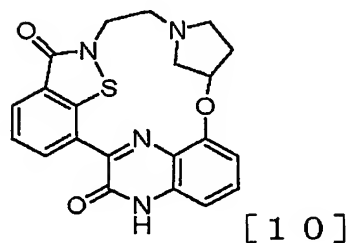
mass: 395 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

実施例 10

下記式[10]:

【0262】

【化85】



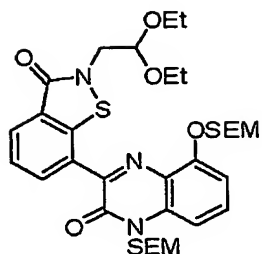
【0263】

で示される化合物の合成。

(1)

【0264】

## 【化 86】



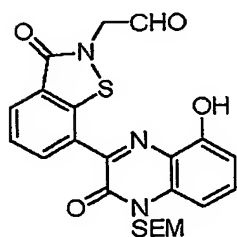
## 【0265】

実施例 1-(2) ~ (3) の方法に準じ、実施例 1-(1) で得られたカルボン酸体 2.00 g (3.00 mmol) とアミノアセトアルデヒド ジエチルアセタール 873  $\mu$ L (6.02 mmol) から、上記ベンゾイソチアゾロン体 1.94 g を黄色固形物として得た。

(2)

## 【0266】

## 【化 87】



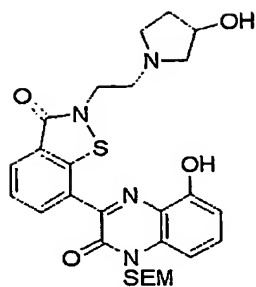
## 【0267】

上記 (1) で得られたベンゾイソチアゾロン体 1.94 g (2.82 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 600 mL に、水 50 mL を加えた後、4 N-塩化水素 1,4-ジオキサン溶液 50 mL を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液を約 100 mL まで濃縮し、得られた黄色固体をろ取した。その後、この固体をジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥し、上記アルデヒド体 1.01 g を黄色固体として得た。

(3)

## 【0268】

## 【化 88】



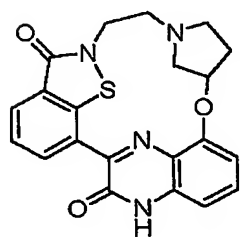
【0269】

上記(2)で得られたアルデヒド体100mg (207  $\mu\text{mol}$ ) のメタノール溶液5mLに、3-ヒドロキシピロリジンのラセミ体34  $\mu\text{L}$  (414  $\mu\text{mol}$ ) を加えた後、塩化亜鉛56mg (414  $\mu\text{mol}$ ) とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム52mg (828  $\mu\text{mol}$ ) のメタノール溶液2.8mLを滴下し、室温で15時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミアミン体95mgを黄色固形物として得た。

(4)

【0270】

## 【化 89】



【0271】

実施例1-(5)～(6)の方法に準じ、上記(3)で得られたラセミアミン体95mg (171  $\mu\text{mol}$ ) から、ラセミ体である目的化合物[10] 31mgを黄色固形物として得た。

【0272】

上記式[10]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

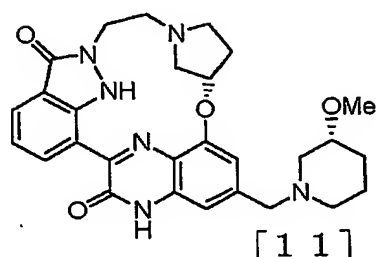
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.80–4.00 (8H, m), 4.00–4.40 (2H, m), 5.38–5.42 (1H, m), 6.80–7.30 (2H, m), 7.40–7.80 (2H, m), 7.95–8.18 (1H, m), 9.24–9.36 (1H, m), 12.7 (1H, s).  
 mass: 407 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

# 実施例 11

下記式[11]:

【0273】

【化90】



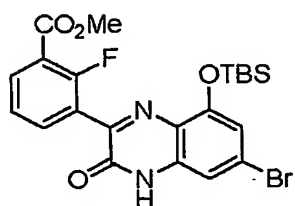
【0274】

で示される化合物の合成。

(1)

【0275】

【化91】



【0276】

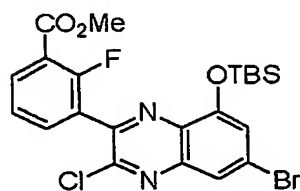
ケトエステル体[A-2] 515 mg (2.03 mmol) とフェニレンジアミン体[A-1] 643 mg (2.03 mmol) のトルエン溶液 4 mL に、酢酸 0.4 mL を加え、室温で 3 日間攪拌した。得られた沈殿物をろ取し、ジエチルエ

ーテルとトルエンにて洗浄後、減圧乾燥し、上記キノキサリノン体 340 mg を白色固形物として得た。

(2)

【0277】

【化92】



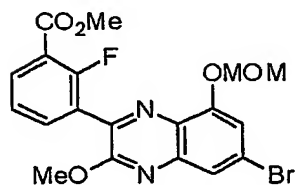
【0278】

上記(1)で得られたキノキサリノン体 101 mg (0.20 mmol) を塩化チオニル 1 mL に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミド 15.5  $\mu$ L (0.20 mmol) を加えた後、反応液を 20 分間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、塩化チオニルを減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈して水、重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記クロロキノキサリン体 106 mg を淡黄色固体として得た。

(3)

【0279】

【化93】



【0280】

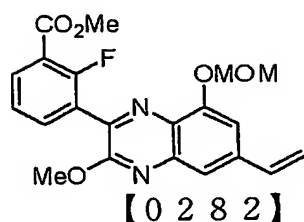
上記(2)で得られたクロロキノキサリン体 53 mg (0.10 mmol) とクロロメチルメチルエーテル 23  $\mu$ L (0.30 mmol) をテトラヒドロフラ

ン 2 mL に溶解し、室温でフッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0 M-テトラヒドロフラン溶液 0.20 mL (0.20 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を氷浴にて冷却し、メタノール 1 mL を加え、水素化ナトリウム 14 mg (60%油性、0.35 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応液を室温で 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した。この溶液全体を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。次に、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記メトキシキノキサリン 49 mg を白色固体として得た。

(4)

【0281】

【化94】

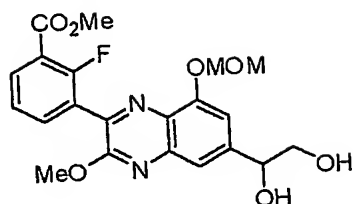


上記 (3) で得られたメトキシキノキサリン 45 mg (100  $\mu$ mol) をトルエン 3 mL に溶かし、トリブチルビニルスズ 36  $\mu$ L (120  $\mu$ mol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 16 mg (2.5  $\mu$ mol) を加え、4 時間加熱還流した。得られた反応液を室温にし、セライト濾過した。その濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ビニル体 30 mg を淡黄色固形物として得た。

(5)

【0283】

## 【化95】



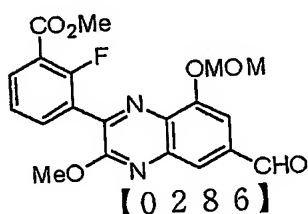
## 【0284】

上記(4)で得られたビニル体20mg (50  $\mu$ mol) のアセトニトリル溶液3mLに、水1mL並びにN-メチルモルホリンN-オキシドの50%水溶液15  $\mu$ L (65  $\mu$ mol) 及び0.05M 四酸化オスミウム水溶液50  $\mu$ L (0.25  $\mu$ mol) を加えた。得られた反応溶液を室温で16時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した。この溶液を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ジオール体18mgを淡黄色固形物として得た。

(6)

## 【0285】

## 【化96】



## 【0286】

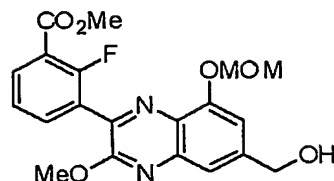
上記(5)で得られたジオール体18mgのテトラヒドロフラン溶液2mLに、水2mLと過ヨウ素酸カリウム13mg (54  $\mu$ mol) を加えた。得られた反応溶液を室温で2時間攪拌した後、水を加えた。この溶液を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記アルデヒド体12mgを淡黄色固形物として得た。



(7)

【0287】

【化97】



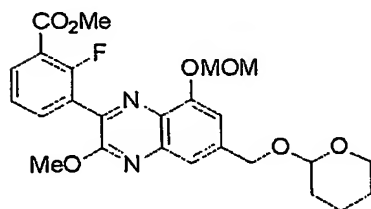
【0288】

上記(6)で得られたアルデヒド体640mg (1.59mmol)をクロロホルム15mLとメタノール10mLに溶かし、氷冷下テトラヒドロホウ酸ナトリウム120mg (3.18mmol)を加えた。得られた反応溶液を氷冷下15分間攪拌した。この反応溶液に飽和塩化アンモニウム水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記ベンジルアルコール体416mgを淡黄色固形物として得た。

(8)

【0289】

【化98】



【0290】

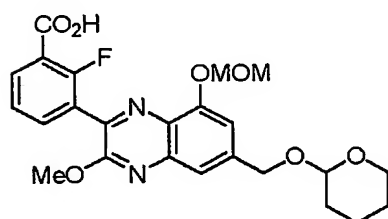
上記(7)で得られたベンジルアルコール体11.0g (27.3mmol)をクロロホルム120mLに溶解し、室温にて3,4-ジヒドロ-2H-ピラン60mLおよびピリジニウムp-トルエンスルホナート1.50g (5.97mmol)を加えた。得られた反応液を室温にて4時間攪拌した後、この反応液

を酢酸エチルで希釈して、重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記テトラヒドロピラニルエーテル体 11.1 g を白色固体として得た。

(9)

【0291】

【化99】



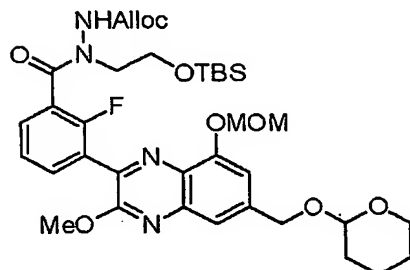
【0292】

上記(8)で得られたテトラヒドロピラニルエーテル体 3.00 g (6.17 mmol) をテトラヒドロフラン 50 mL とメタノール 50 mL に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 50 mL を加え、30 分間攪拌した。得られた反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記カルボン酸体 3.00 g を白色固体として得た。

(10)

【0293】

【化100】



【0294】

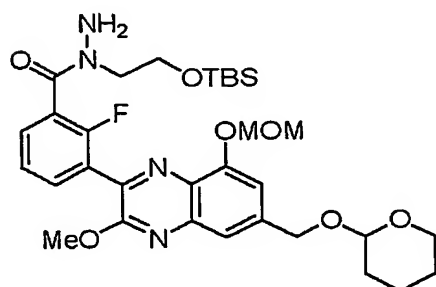
上記(9)で得られたカルボン酸体 1.50 g (3.17 mmol) のクロ

ロホルム溶液 60 mL に、ピリジン 1.54 mL (19.0 mmol) を加え、氷冷下撹拌しながら、塩化 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム 1.07 g (6.35 mmol) のクロロホルム溶液 10 mL を滴下し、室温で 15 分間撹拌した。その後、この溶液にヒドラジン体 [A-17] 2.59 g (9.51 mmol) のクロロホルム溶液 20 mL を加え、室温で 5 時間撹拌した。得られた反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、1 N-塩酸、水、及び飽和食塩水にて順次洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記ヒドラジド体 1.59 g を淡黄色油状物として得た。

(11)

【0295】

【化101】



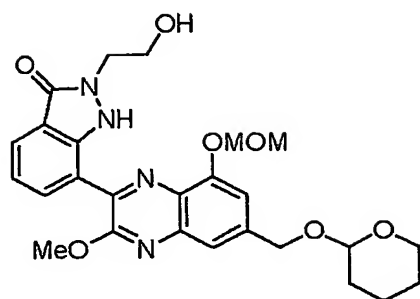
【0296】

上記 (10) で得られたヒドラジド体 1.59 g (2.18 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 20 mL に、ジエチルアミン 1.13 mL (10.9 mmol) 及びギ酸 0.411 mL を加え、続いて、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 252 mg (0.218 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、重曹水、水、及び飽和食塩水にて順次洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記脱 A11oc 体 1.10 g を淡黄色油状物として得た。

(12)

【0297】

## 【化102】



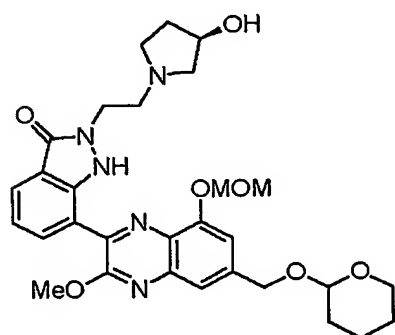
【0298】

上記(11)で得られた脱Alloc体628mg (974  $\mu\text{mol}$ )のN, N-ジメチルホルムアミド溶液50mLに、N, N-ジイソプロピルエチルアミン509  $\mu\text{L}$  (2.92 mmol)を加え、120℃で3時間攪拌した。その後、得られた反応溶液を室温にもどし、減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム10mLを加え、得られた固体をろ取した。この固体を減圧乾燥し、上記3-インダゾリノン体251mgを黄色固形物として得た。

(13)

【0299】

## 【化103】



【0300】

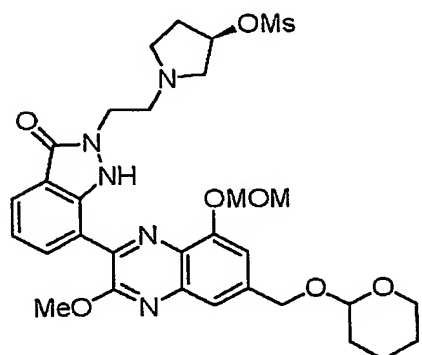
上記(12)で得られた3-インダゾリノン体250mg (489  $\mu\text{mol}$ )のクロロホルム溶液10mLに、N, N-ジイソプロピルエチルアミン42.6  $\mu\text{L}$  (2.45 mmol)を加え、氷冷下、塩化メタンスルホン113  $\mu\text{L}$  (1.47 mmol)を加え、30分間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、有機層を分離し、0.5N-塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。次に、こ

の有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をN-メチルピロリドン2.5 mLに溶解し、(R)-3-ヒドロキシピロリジン250 mg (2.87 mmol)を加え、70℃で1時間攪拌し、室温にもどした。その後、この溶液に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記アミン体176 mgを黄色固形物として得た。

(14)

【0301】

【化104】



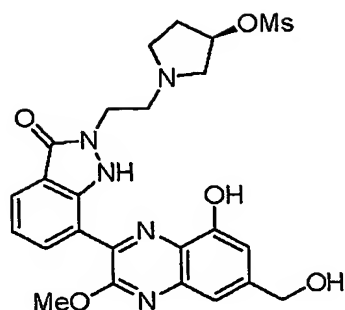
【0302】

上記(13)で得られたアミン体176 mg (303  $\mu$ mol)のテトラヒドロフラン溶液3.5 mLに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン264  $\mu$ L (1.52 mmol)を加え、氷冷下、塩化メタンスルホン70.5  $\mu$ L (910  $\mu$ mol)を加え、30分間攪拌した。得られた反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液3.5 mLを滴下し、メタノール3.5 mLを加え、氷冷下15分間攪拌した。次に、この反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、上記メシル化体170 mgを黄色固形物として得た。

(15)

【0303】

## 【化105】



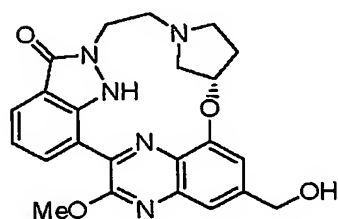
## 【0304】

上記(14)で得られたメシル化体170mg (258  $\mu\text{mol}$ ) をトリフルオロ酢酸15mLと水1.5mLに溶解し、室温で1時間攪拌した。得られた反応溶液を、減圧濃縮後、エタノール及びトルエンで共沸をおこない、上記フェノール体170mgを黄色固形物として得た。

(16)

## 【0305】

## 【化106】



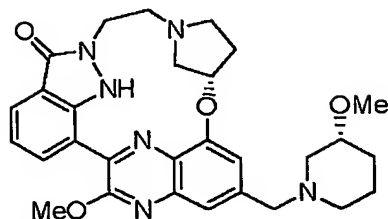
## 【0306】

上記(15)で得られたフェノール体170mgをN, N-ジメチルホルムアミド35mLに溶解し、炭酸カリウム400mg (2.89mmol)を加え、70℃で1.5時間攪拌した。得られた反応液を室温に冷却後、ろ過し、母液を減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム及びメタノールの混合溶液に溶かし、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮し、再度得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、上記環化体92mgを黄色固形物として得た。

(17)

【0307】

【化107】



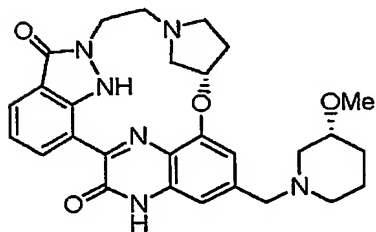
【0308】

上記(16)で得られた環化体30mg (69  $\mu$ mol)をクロロホルム1mLに溶解し、氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン48  $\mu$ L (276  $\mu$ mol)、塩化メタンスルホン13  $\mu$ L (173  $\mu$ mol)を加え、30分間攪拌した。得られた反応液に、重曹60mgを溶かした水溶液1mLを加え、さらにアミン体[A-23]30mgを加えた後、60℃で1時間攪拌した。この反応溶液を室温にもどした後、有機層を分離し、濃縮後、薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ベンジルアミン体30mgを黄色固形物として得た。

(18)

【0309】

【化108】



【0310】

上記(17)で得られたベンジルアミン体をトリフルオロ酢酸5mLと水500  $\mu$ Lに溶かし、3日間加熱還流後、室温にもどし、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム及びメタノールの混合溶液に溶かした後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、得られた黄色固形物のクロ

ロホルム溶液 5 mL に攪拌しながら、4 N-塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 500  $\mu$ L を滴下した。得られた析出物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、目的化合物[11] 26 mg を黄色固形物として得た。

### 【0311】

上記式[11]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

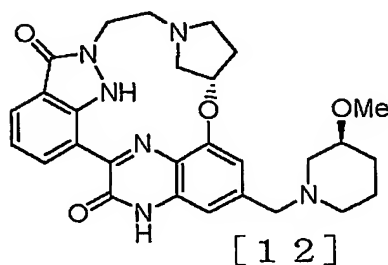
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.50–4.50 (24 H, m), 5.15–5.35 (1 H, m), 7.00–7.50 (3 H, m), 7.86 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.25 (1 H, bs), 9.51–9.68 (1 H, br s), 11.8 (1 H, br s), 12.9 (1 H, br s).  
mass: 517 (M+1) $^+$ .

### 実施例 12

下記式[12]:

### 【0312】

### 【化109】



### 【0313】

で示される化合物の合成。

### 【0314】

実施例 11-(16) で得られた環化体 30 mg (69  $\mu$ mol) とアミン体[A-24] から、実施例 11-(17) ~ (18) の方法に準じ、目的化合物[12] 26 mg を橙色固形物として得た。



## 【0315】

上記式[12]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–4.50 (24H, m), 5.15–5.35 (1H, m), 7.00–7.50 (3H, m), 7.86 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, bs), 9.51–9.68 (1H, br s), 11.8 (1H, br s), 12.9 (1H, br s).

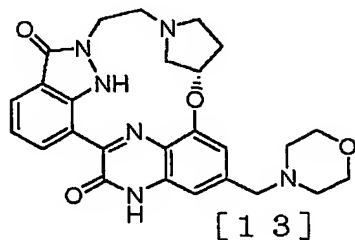
mass: 517 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 13

下記式[13]:

## 【0316】

## 【化110】



## 【0317】

で示される化合物の合成。

## 【0318】

実施例 11-(16) で得られた環化体 30 mg ( $69\text{ }\mu\text{mol}$ ) とモルホリンから、実施例 11-(17) ~ (18) の方法に準じ、目的化合物[13] 25 mg を橙色固形物として得た。

## 【0319】

上記式[13]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–4.20 (18H, m), 4.41 (2H, s), 5.15–5.40 (1H, m), 7.00–7.96 (4H

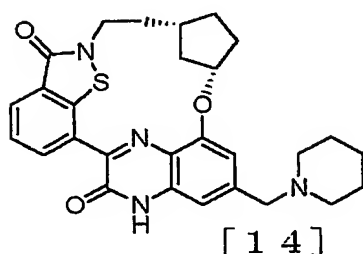
, m), 9.10-9.40 (1H, m), 10.8-12.0 (2H, m),  
12.8-13.0 (1H, m).  
mass: 489 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 14

下記式[14]:

【0320】

【化111】



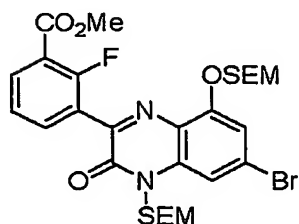
【0321】

で示される化合物の合成。

(1)

【0322】

【化112】



【0323】

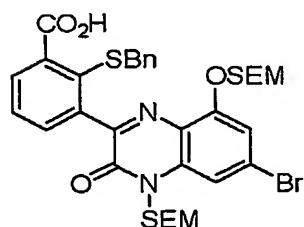
実施例 11-(1) で得られたキノキサリノン体 100mg (0.20mmol) をテトラヒドロフラン 5mL に溶かし、クロロメチル 2-(トリメチルシリル) エチルエーテル 37  $\mu$ L (0.30mmol) を加え、室温で攪拌した。ここの溶液に 0℃ にて、カリウム t-ブトキシド 29mg (0.26mmol) を加えた。得られた反応液を室温に昇温後 30 分間攪拌した。さらに、この溶液に

クロロメチル 2- (トリメチルシリル) エチルエーテル 37  $\mu$ L (0.30 mmol) を加えた後、室温にてフッ化テトラブチルアンモニウムの 1M-テトラヒドロフラン溶液 260  $\mu$ L (0.26 mmol) を加え、得られた反応液を室温で 40 分間攪拌した。次に、この溶液にクロロメチル 2- (トリメチルシリル) エチルエーテル 37  $\mu$ L (0.30 mmol) を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、上記 SEM 保護体 83 mg を白色固体として得た。

(2)

【0324】

【化 113】



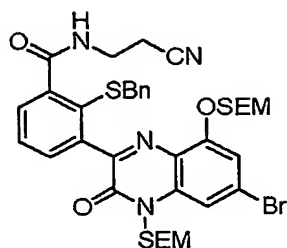
【0325】

実施例 1- (1) の方法に準じ、上記 (1) で得られた SEM 保護体 100 mg (0.15 mmol) から、上記カルボン酸体 121 mg を淡黄色固体として得た。

(3)

【0326】

## 【化114】



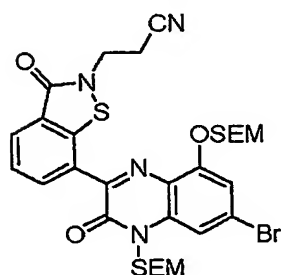
## 【0327】

上記(2)で得られたカルボン酸体3.78g(5.08mmol)をクロロホルム30mLに溶かし、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.01g(6.60mmol)及び1-[(3-ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩1.36g(6.60mmol)を加えた。この溶液を室温にて5分間攪拌した後、3-アミノプロピオニトリル0.49mL(6.60mmol)を加えた。得られた反応溶液を同温にて4時間攪拌した後、クロロホルムにて希釈し、重曹水及び飽和塩化アンモニウム水溶液にて順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アミド体3.28gを淡黄色固体として得た。

(4)

## 【0328】

## 【化115】



## 【0329】

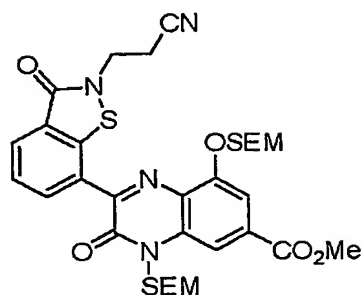
実施例1-(3)の方法に準じ、上記(3)で得られたアミド体3.28g(4.12mmol)から、上記ベンゾイソチアゾロン体2.93gを黄色固体と

して得た。

(5)

【0330】

【化116】



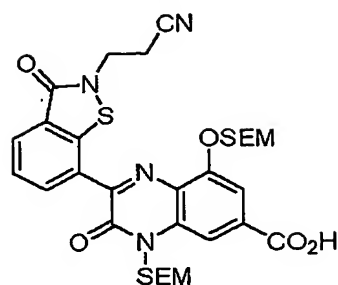
【0331】

上記(4)で得られたベンゾイソチアゾロン体2.33g(3.31mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド25mL及びメタノール25mLの混合溶液に溶解し、重曹800mg(9.93mmol)を加えた後、系内を窒素置換した。得られた反応液に、窒素気流下、室温で酢酸パラジウム(II)75mg(0.33mmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン185mg(0.33mmol)を加えた後、系内を一酸化炭素で置換した。この反応液を70℃にて2時間攪拌した後、室温に戻し、クロロホルムにて希釈し、水及び飽和塩化アンモニウム水溶液にて順次洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記エステル体2.03gを黄色固体として得た。

(6)

【0332】

## 【化117】



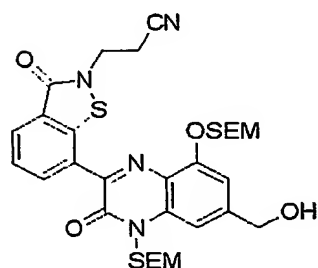
## 【0333】

上記(5)で得られたエステル体2.03g (2.97mmol)を、テトラヒドロフラン150mL及びメタノール50mLの混合溶液に溶解し、室温にて1N-水酸化ナトリウム水溶液50mLを加えた。得られた反応液を同温にて1時間攪拌した後、1N-塩酸水溶液を加え、pH2とした。この溶液からテトラヒドロフラン及びメタノールを減圧留去した後、生じた沈殿物を濾取した。得られた沈殿物を水にて洗浄し、減圧乾燥後、上記カルボン酸体1.78gを黄色固体として得た。

(7)

## 【0334】

## 【化118】



## 【0335】

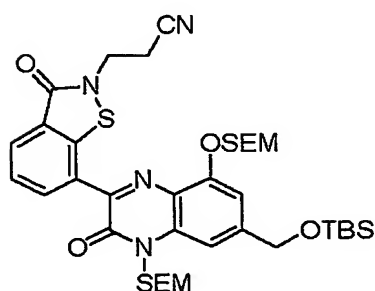
上記(6)で得られたカルボン酸体50mg (75μmol)をテトラヒドロフラン5mLに溶解し、室温にてベンゾトリアゾー1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート47mg (90μmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン17μL (97μmol)を加えた。得られた反応液を同温にて5分間攪拌した後、テトラヒドロホウ酸リチウムの2M-テト

ラヒドロフラン溶液 80  $\mu$ L を加え、20 分間攪拌した。この反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ベンジルアルコール体 33.5 mg を淡黄色油状物として得た。

(8)

【0 3 3 6】

【化 1 1 9】



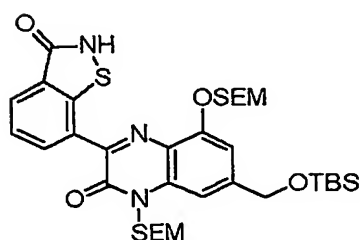
【0337】

上記(7)で得られたベンジルアルコール体675mg (1.03mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド8mLに溶解し、イミダゾール106mg (1.55mmol)と塩化t-ブチルジメチルシリル202mg (1.34mmol)を氷浴下にて順次加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記TBS保護体812mgを黄色油状物として得た。

(9)

**【 0 3 3 8 】**

【化 1 2 0】



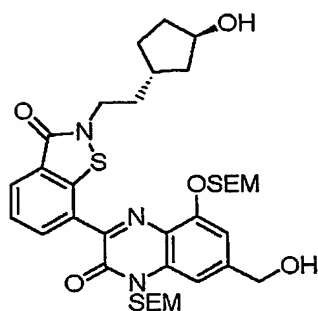
## 【0339】

上記(8)で得られたTBS保護体78mgをテトラヒドロフラン2mLに溶解し、氷浴下でリチウムヘキサメチルジシラジドの1M-テトラヒドロフラン溶液0.30mL(0.30mmol)を滴下した。得られた反応液を氷浴下、20分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。この溶液全体を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記脱プロピオニトリル体73mgを橙色固体として得た。

(10)

## 【0340】

## 【化121】



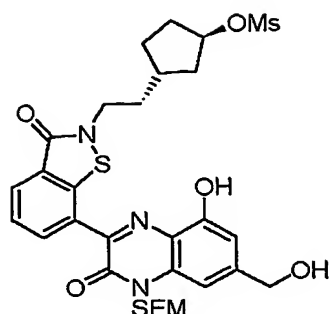
## 【0341】

上記(9)で得られた脱プロピオニトリル体296mg及びメシル化体[A-5]258mgを、1,4-ジオキサン15mLに溶解し、4N-水酸化リチウム水溶液103 $\mu$ L(413 $\mu$ mol)を加え、5時間加熱還流した。得られた反応溶液を室温にもどした後、4N-水酸化リチウム水溶液824 $\mu$ L(3.30mmol)を加えた。この際、反応溶液は懸濁した。この懸濁がなくなるように1,4-ジオキサンと水を反応溶液に加えた後、1時間加熱還流した。次に、反応溶液を室温にもどした後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。この濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記N-アルキルベンゾイソチアゾロン体247mgを黄色





## 【化123】



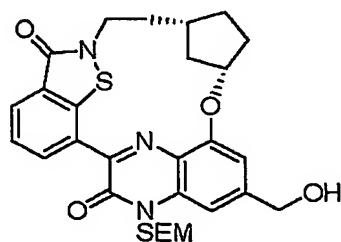
## 【0345】

上記(11)で得られたTBS保護体170mg (205  $\mu\text{mol}$ )をクロロホルム5mLに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン57  $\mu\text{L}$  (410  $\mu\text{mol}$ )、塩化メタンスルホン24  $\mu\text{L}$  (308  $\mu\text{mol}$ )を加え、1時間攪拌した。得られた反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。この有機層を飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、黄色油状物を得た。得られた黄色油状物をクロロホルム4mL及びメタノール2mLに溶解し、4N-塩化水素1, 4-ジオキサン溶液を4mL加え、室温で3時間攪拌した。この溶液を、氷冷下、重曹水で中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記メシル化体82mgを黄色固形物として得た。

(13)

## 【0346】

## 【化124】



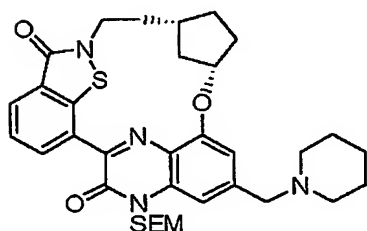
## 【0347】

上記(12)で得られたメシル化体 82 mg ( $154 \mu\text{mol}$ )をN-メチルピロリドン 4 mLに溶解し、炭酸カリウム 64 mg ( $462 \mu\text{mol}$ )を加え、 $90^\circ\text{C}$ で5時間攪拌した。得られた反応液を室温に冷却後、酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。濾過後、濾液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記環化体 23 mgを黄色固形物として得た。

(14)

【0348】

【化125】



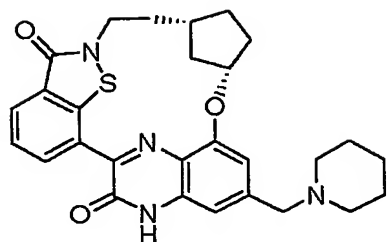
【0349】

上記(13)で得られた環化体 23 mg ( $40.6 \mu\text{mol}$ )をクロロホルム 1 mLに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン  $11 \mu\text{L}$  ( $81.3 \mu\text{mol}$ )及び塩化メタンスルホニル  $6.3 \mu\text{L}$  ( $81.3 \mu\text{mol}$ )を加え、30分間攪拌した。得られた反応液にピペリジン  $40 \mu\text{L}$  ( $406 \mu\text{mol}$ )を加えた後、30分間加熱還流した。この反応溶液を室温にもどした後、薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ベンジルアミン体 24 mgを黄色固形物として得た。

(15)

【0350】

## 【化126】



## 【0351】

実施例1-(6)の方法に準じ、上記(14)で得られたベンジルアミン体から、目的化合物[14] 21mgを黄色固形物として得た。

## 【0352】

上記式[14]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.47 (1H, m), 1.60-2.39 (14H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.70-4.22 (2H, m), 4.30-4.45 (2H, m), 5.39 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.65 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 10.2 (1H, br s), 13.0 (1H, s).

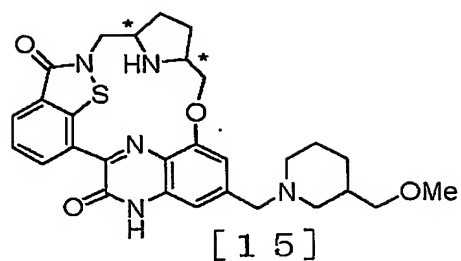
mass: 503 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例15

下記式[15]:

## 【0353】

## 【化127】



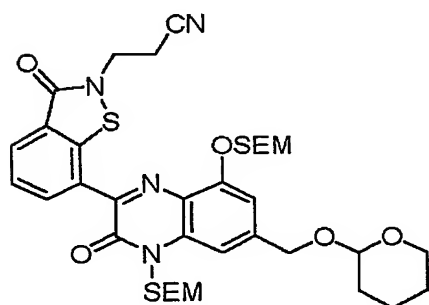
## 【0354】

で示される化合物の合成。（構造式中、\*で示される位置の立体化学はシス配置である。以下、実施例19まで同様。）

(1)

## 【0355】

## 【化128】



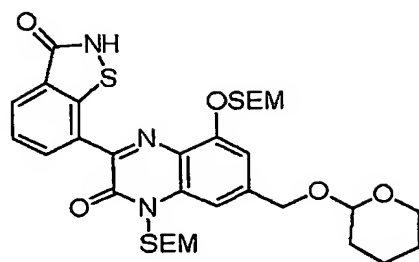
## 【0356】

実施例14-(7)で得られたベンジルアルコール体65mg (0.10mmol) から、実施例11-(8)の方法に準じ、上記テトラヒドロピラニルエーテル体78mgを黄色固体として得た。

(2)

## 【0357】

## 【化129】



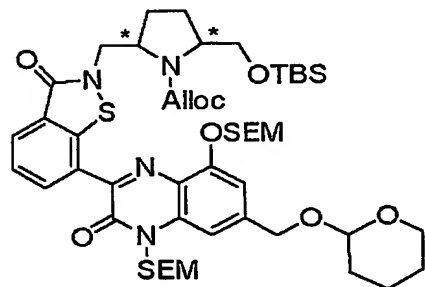
## 【0358】

実施例14-(9)の方法に準じて、上記(1)で得られたテトラヒドロピラニルエーテル体78mg(0.10mmol)から、上記脱プロピオニトリル体73mgを橙色固形物として得た。

(3)

## 【0359】

## 【化130】



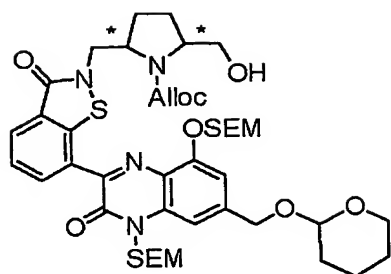
## 【0360】

実施例14-(10)の方法に準じ、上記(2)で得られた脱プロピオニトリル体3.1g(4.6mmol)とラセミメシル化体[A-12]3.7g(9.2mmol)から、上記ラセミN-アルキルベンゾイソチアゾロン体1.4gを黄色固形物として得た。

(4)

## 【0361】

【化 1 3 1】



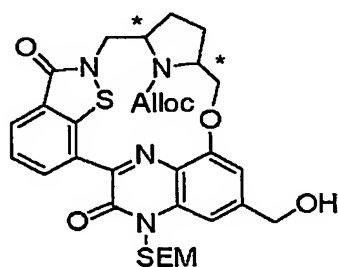
【 0 3 6 2 】

上記(3)で得られたラセミN-アルキルベンゾイソチアゾロン体2. 2 g (2. 2 mmol)をテトラヒドロフラン30 mLに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1M-テトラヒドロフラン溶液16 mLを加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液をクロロホルム150 mLで希釈し、0. 1M-リン酸緩衝液(pH 6. 8)、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミアルコール体1. 53 gを黄色固形物として得た。

(5)

【0 3 6 3】

【化 1 3 2】



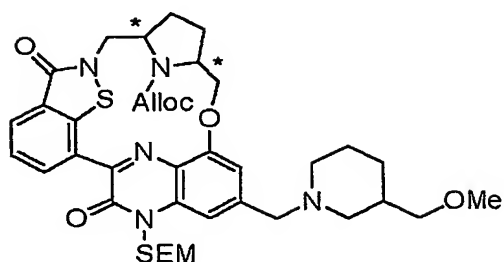
【 0 3 6 4 】

上記（４）で得られたラセミアルコール体 1.53 g（1.7 mmol）から、実施例 14－（１２）～（１３）の方法に準じて、上記ラセミ環化体 124 mg を黄色固形物として得た。

(6)

【0365】

【化133】



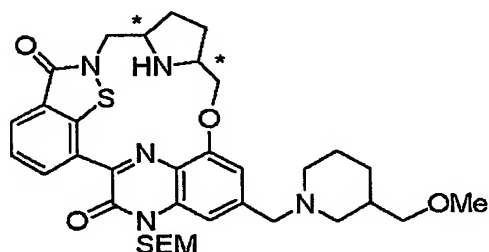
【0366】

上記(5)で得られたラセミ環化体100mg (150  $\mu$ mol)とラセミアミン体[A-25]から、実施例14-(14)の方法に準じ、上記ジアステレオ混合ベンジルアミン体64mgを黄色油状物として得た。

(7)

【0367】

【化134】



【0368】

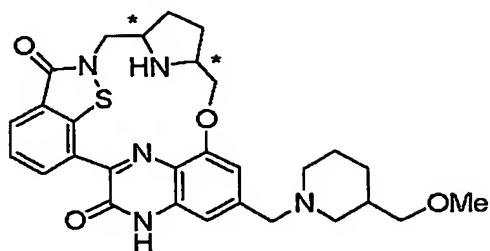
上記(6)で得られたジアステレオ混合ベンジルアミン体64mg (80  $\mu$ mol)をクロロホルム1mLに溶解し、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)23mg (30  $\mu$ mol)及び酢酸20mg (340  $\mu$ mol)、水素化トリブチルスズ73mg (250  $\mu$ mol)を加え、室温で30分間攪拌した。得られた反応溶液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ジアステレオ混合脱Alloc体50mgを黄色油状物として得た。

(8)



【0369】

【化135】



【0370】

実施例1-(6)の方法に準じ、上記(7)で得られたジアステレオ混合脱A  
11oc体50mg (70  $\mu$ mol) から、ジアステレオ混合物である目的化合  
物[15] 27mgを黄色固形物として得た。

【0371】

上記式[15]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

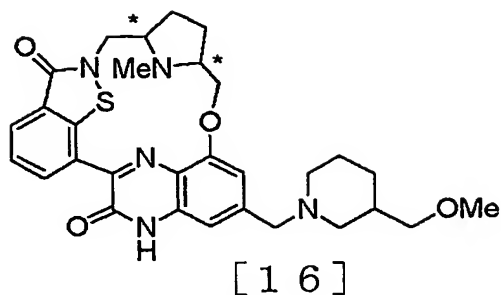
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60-2.40 (9H, m), 2.60-3.80 (11H, m), 4.20-4.80 (6H, m), 7.15 (1H,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, m), 8.18 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 11.2 (1H, br s), 13.2 (1H, br s).  
mass: 548 (M+1) $^+$ .

実施例16

下記式[16]:

【0372】

## 【化136】



【0373】

で示される化合物の合成。

【0374】

ジアステレオ混合物である実施例15の化合物10mg (20  $\mu$ mol) から、実施例6-(1)の方法に準じ、ジアステレオ混合物である目的化合物[16] 6.4mgを黄色固形物として得た。

【0375】

上記式[16]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

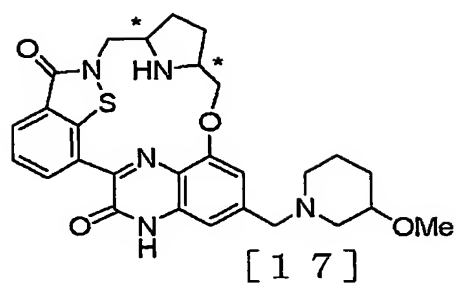
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60–2.20 (9H, m), 2.20–3.00 (4H, m), 3.00–3.80 (10H, m), 4.00–4.60 (6H, m), 7.06 (1H, s), 7.60 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.37 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 10.0 (1H, br s), 13.0 (1H, br s)  
 mass: 562 (M+1) $^+$ .

## 実施例17

下記式[17]:

【0376】

## 【化137】



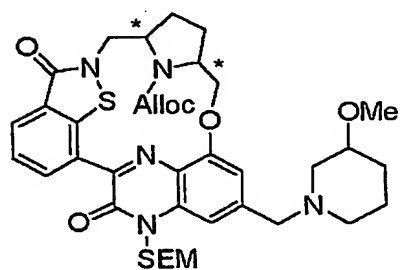
## 【0377】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0378】

## 【化138】



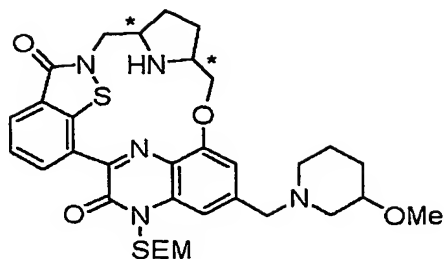
## 【0379】

実施例15-(5)で得られたラセミ環化体210mg (320  $\mu$ mol)とラセミアミン体[A-22]147mg (970  $\mu$ mol)から、実施例14-(14)の方法に準じて、上記ジアステレオ混合ベンジルアミン体183mgを黄色油状物として得た。

(2)

## 【0380】

## 【化139】



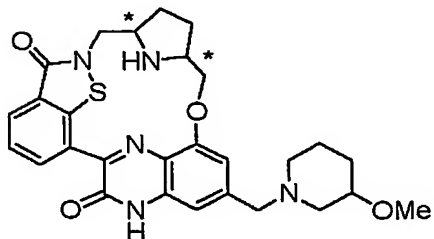
## 【0381】

上記(1)で得られたジアステレオ混合ベンジルアミン体183mg (240  $\mu$ mol) から、実施例15-(7)の方法に準じ、上記ジアステレオ混合脱A11oc体131mgを黄色油状物として得た。

(3)

## 【0382】

## 【化140】



## 【0383】

実施例11-(18)の方法に準じ、上記(2)で得られたジアステレオ混合脱A11oc体131mg (240  $\mu$ mol) から、目的化合物[17] 51.4mgを黄色固形物として得た。

## 【0384】

上記式[17]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60-2.40 (12H, m), 3.20-3.80 (7H, m), 4.20-4.80 (5H, m), 7.20 (1H, m), 7.75 (2H, m), 8.18 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.

4.2 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.80 (1H, br s), 11.7 (1H, br s).

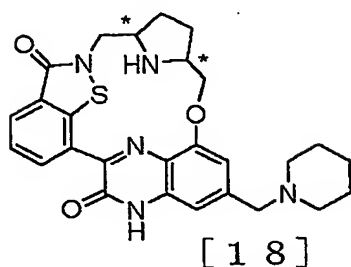
mass: 534 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

### 実施例 18

下記式[18]:

【0385】

【化141】



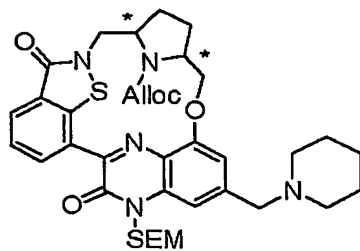
【0386】

で示される化合物の合成。

(1)

【0387】

【化142】



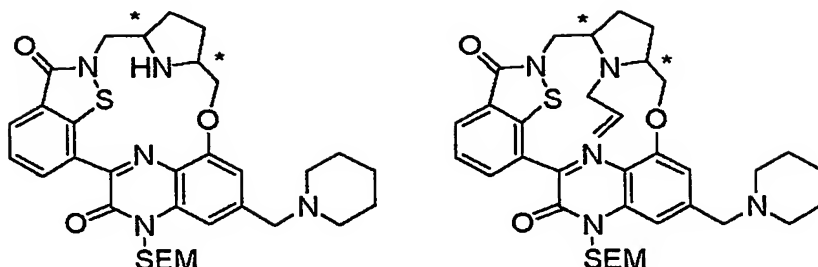
【0388】

実施例 15-(5) で得られたラセミ環化体 65 mg ( $100 \mu\text{mol}$ ) とピペリジンから、実施例 14-(14) の方法に準じて、上記ラセミベンジルアミン体 22 mg を黄色固形物として得た。

(2)

【0389】

【化143】



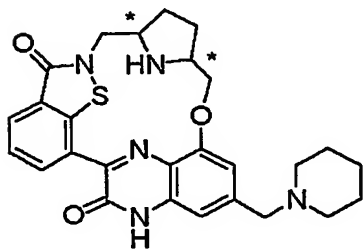
【0390】

上記(1)で得られたラセミベンジルアミン体 22 mg ( $30 \mu\text{mol}$ ) をテトラヒドロフラン 1 mL に溶解し、氷冷下、ギ酸 7 mg ( $150 \mu\text{mol}$ )、ジエチルアミン 16  $\mu\text{L}$  ( $830 \mu\text{mol}$ )、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 1.73 mg ( $1.5 \mu\text{mol}$ ) を加え、室温で 3 時間攪拌した。得られた反応溶液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミ N-アリル体 7.1 mg ( $11 \mu\text{mol}$ ) を黄色固形物として、上記ラセミ N-H 体 6.9 mg を黄色固形物としてそれぞれ得た。

(3)

【0391】

【化144】



【0392】

上記(2)で得られたラセミ N-H 体 6.9 mg ( $11 \mu\text{mol}$ ) から、実施

例 1-(6) の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[18] 5.6mg を黄色固形物として得た。

【0393】

上記式[18]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20-2.50 (10H, m), 2.60-3.80 (4H, m), 4.20-4.80 (8H, m), 7.17 (1H, s), 7.75 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 9.42 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 11.2 (1H, br s), 13.2 (1H, br s).

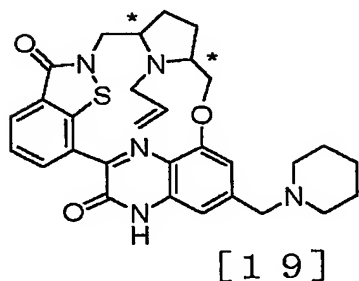
mass: 506 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 19

下記式[19]:

【0394】

【化145】



【0395】

で示される化合物の合成。

【0396】

実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 18-(2) で得られたラセミ N-ア  
リル体 7.1mg (11  $\mu\text{mol}$ ) から、ラセミ体である目的化合物[19] 4  
.5mg (11  $\mu\text{mol}$ ) を黄色固形物として得た。

## 【0397】

上記式[19]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

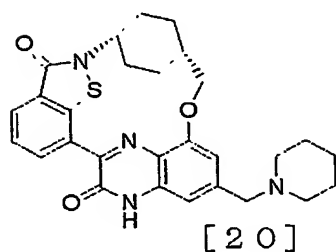
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–2.20 (10H, m), 2.20–3.10 (4H, m), 3.10–4.60 (10H, m), 5.10–5.40 (2H, m), 6.05 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.37 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 10.8 (1H, br s), 13.0 (1H, br s).  
mass: 544 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 20

下記式[20]:

## 【0398】

## 【化146】



## 【0399】

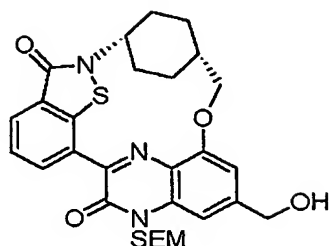
で示される化合物の合成。

(1)

## 【0400】



## 【化147】



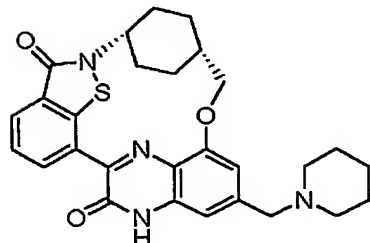
## 【0401】

実施例15-(3)～(5)の方法に準じ、実施例15-(2)で得られた脱プロピオニトリル体617mg (0.900mmol) 及びメシル化体[A-13]から、上記環化体82mgを橙色固形物として得た。

(2)

## 【0402】

## 【化148】



## 【0403】

実施例14-(14)及び実施例1-(6)の方法に準じ、上記(1)で得られた環化体82mg (0.145mmol) から、目的化合物[20]36mgを黄色固形物として得た。

## 【0404】

上記式[20]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.30-2.10 (13H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.20-4.40 (4H, m), 4.83 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.39 (

1 H, s), 7.63 (1 H, t,  $J=8.0$  Hz), 8.09 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.18 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 10.6 (1 H, br s), 13.0 (1 H, s).

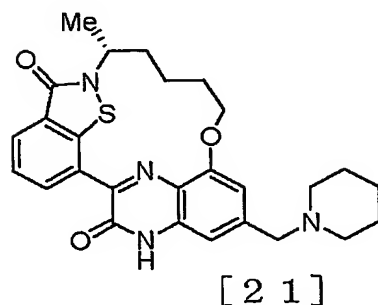
mass: 503 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 21

下記式[21]:

【0405】

【化149】



【0406】

で示される化合物の合成。

【0407】

実施例 15-(2) で得られた脱プロピオニトリル体 547 mg (0.797 mmol) とメシル化体[A-8]から、実施例 20の方法に準じて、目的化合物 [21] 90 mg を黄色固体として得た。

【0408】

上記式[21]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (3 H, d,  $J=8.0$  Hz), 1.30-2.00 (9 H, m), 2.30-2.60 (3 H, m), 2.80-3.00 (2 H, m), 3.20-3.40 (2 H, m), 4.15 (1 H, t,  $J=10.0$  Hz), 4.30-4.60 (4 H, m), 7.03 (1 H

, s), 7.51 (1H, s), 7.62 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.41 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.8 (1H, br s), 13.1 (1H, s).

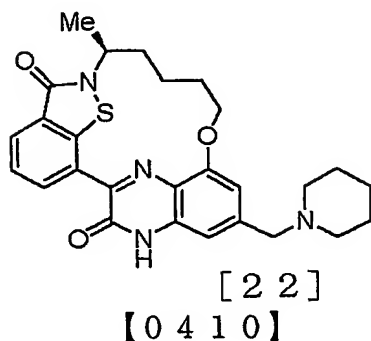
mass: 491 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 22

下記式[22]:

【0409】

【化150】



で示される化合物の合成。

【0411】

実施例 15-(2) で得られた脱プロピオニトリル体 755 mg (1.10 mol) とメシル化体[A-9]から、実施例 20 の方法に準じて、目的化合物[22] 130 mg を黄色固体として得た。

【0412】

上記式[22]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 1.30-2.00 (9H, m), 2.30-2.60 (3H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.14 (1H, t,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4.32-4.34 (2H, m), 4.43-4.48 (1H, m), 4.55-4.60 (1H, m), 7.02 (1H, s),

7.50 (1H, s), 7.61 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.40 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.8 (1H, br s), 13.0 (1H, s).

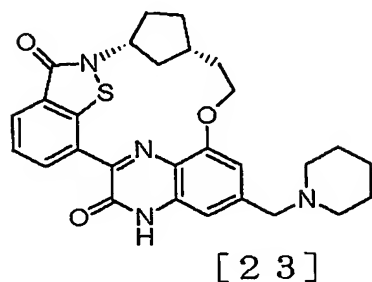
mass: 491 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 23

下記式[23]:

【0413】

【化151】



【0414】

で示される化合物の合成。

【0415】

メシル化体[A-4]と実施例15-(2)で得られた脱プロピオニトリル体523mg (762  $\mu\text{mol}$ ) から、実施例20の方法に準じ、目的化合物[23] 59mgを黄色固形物として得た。

【0416】

上記式[23]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.70 (1H, m), 1.90-2.30 (8H, m), 2.40-2.58 (2H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 4.58-4.64 (3H, m), 4.82-5.00 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.80 (1H, s)

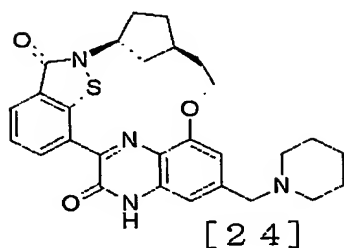
), 7.90 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=7.7$  Hz) 9.54 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 13.2 (1H, s).  
 mass: 503 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 24

下記式[24]:

【0417】

【化152】



【0418】

で示される化合物の合成。

【0419】

メシル化体[A-6]と実施例15-(2)で得られた脱プロピオニトリル体から、実施例23と同様の操作により、目的化合物[24] 59mgを得た。

【0420】

上記式[24]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.70 (1H, m), 1.90-2.30 (8H, m), 2.40-2.58 (2H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 4.58-4.64 (3H, m), 4.82-5.00 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.90 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=7.7$  Hz) 9.54 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 10.8 (1H, br s),

13.2 (1H, s).

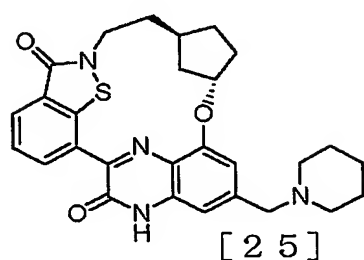
mass: 503 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 25

下記式[25]:

【0421】

【化153】



【0422】

で示される化合物の合成。

【0423】

実施例 14-(9) で得られた脱プロピオニトリル体 145 mg とメシル化体 [A-7] 193 mg から、実施例 14-(10) ~ (14) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、目的化合物[25] 14 mg を黄色固形物として得た。

【0424】

上記式[25]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.30-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (4H, m), 1.75-2.05 (5H, m), 2.32 (2H, m), 2.65 (4H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 5.27 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.63 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.31 (1H, d, J=7.2 Hz), 9.88 (1H, br s).

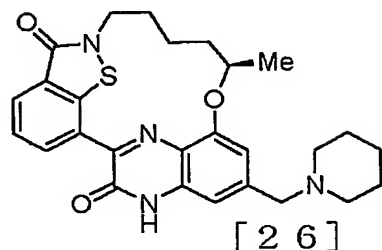
mass : 503 (M+1) +.

## 実施例 26

下記式[26]:

【0425】

【化154】



【0426】

で示される化合物の合成。

【0427】

実施例 14 - (9) で得られた脱プロピオニトリル体 456 mg (637  $\mu$ m o 1) とメシル化体[A-10]から、実施例 14 - (10) ~ (14) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じ、目的化合物[26] 63.9 mg を黄色固形物として得た。

【0428】

上記式[26]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.39-1.50 (4H, m), 1.69-1.86 (7H, m), 2.08-2.11 (4H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.25-3.37 (2H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.01-4.41 (3H, m), 4.91-4.92 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.50-7.62 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 13.0 (1H, br s).

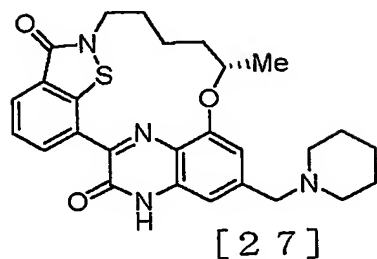
mass : 491 (M+1) <sup>+</sup>.

## 実施例 27

下記式[27]:

【0429】

【化155】



【0430】

で示される化合物の合成。

【0431】

実施例 26 と同様の操作により、メシル化体[A-11]と実施例 14-(9) で得られた脱プロピオニトリル体から、目的化合物[27] 63 mg を得た。

【0432】

上記式[27]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.39-1.50 (4H, m), 1.69-1.86 (7H, m), 2.08-2.11 (4H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.25-3.37 (2H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.01-4.41 (3H, m), 4.91-4.92 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.50-7.62 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.27 (1H, d, J=8.1 Hz), 13.0 (1H, br s).

mass : 491 (M+1) <sup>+</sup>.

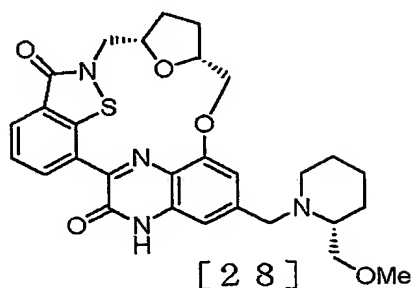


## 実施例 28

下記式[28]:

【0433】

【化156】



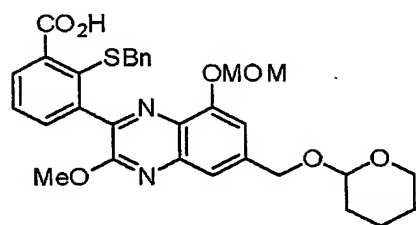
【0434】

で示される化合物の合成。

(1)

【0435】

【化157】



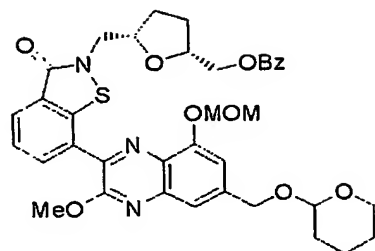
【0436】

実施例 1-(1)の方法に準じ、実施例 11-(8)で得られたテトラヒドロ  
ピラニルエーテル体 3.00 g (6.17 mmol) から、上記カルボン酸体 2  
.98 g を白色固体として得た。

(2)

【0437】

## 【化158】



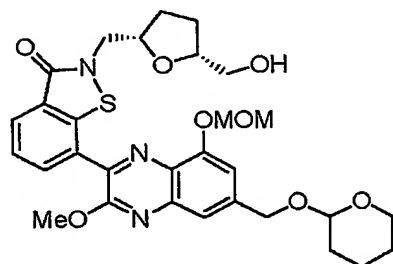
## 【0438】

実施例1-(2)～(4)の方法に準じて、上記(1)で得られたカルボン酸体426mg (740  $\mu$ mol)とアミン体[A-14]から、上記ベンゾイソチアゾロン体120mgを黄色固体として得た。

(3)

## 【0439】

## 【化159】



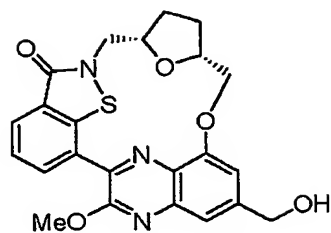
## 【0440】

実施例11-(9)の方法に準じて、上記(2)で得られたベンゾイソチアゾロン体120mg (171  $\mu$ mol)から、上記アルコール体120mgを淡黄色固体として得た。

(4)

## 【0441】

## 【化160】



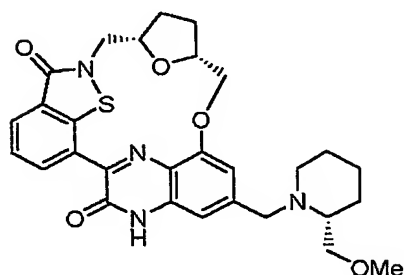
【0442】

実施例14-(12)～(13)の方法に準じ、上記(3)で得られたアルコール体120mgから、上記環化体32mgを黄色固形物として得た。

(5)

【0443】

## 【化161】



【0444】

実施例14-(14)及び、実施例11-(18)の方法に準じ、上記(4)で得られた環化体32mg (70.9  $\mu$ mol)とアミン体[A-27]から、目的化合物[28] 34mgを黄色固形物として得た。

【0445】

上記式[28]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35-2.10 (10H, m), 2.20-4.80 (16H, m), 7.07 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.64 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.33 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 10.3 (1H, br s), 13.0 (1H, br s).

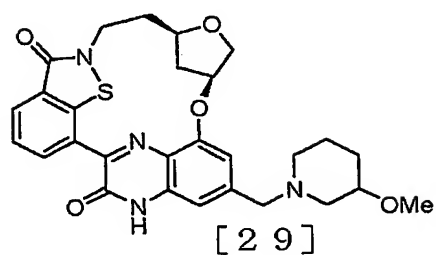
mass : 549 (M+1) <sup>+</sup>.

# 実施例 29

下記式[29]:

【0446】

【化162】



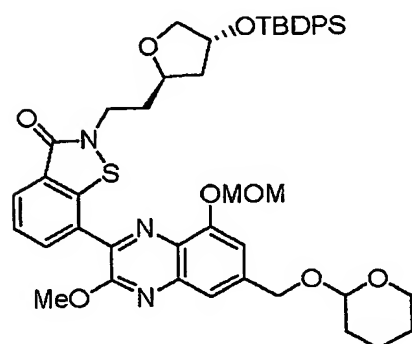
【0447】

で示される化合物の合成。

(1)

【0448】

【化163】



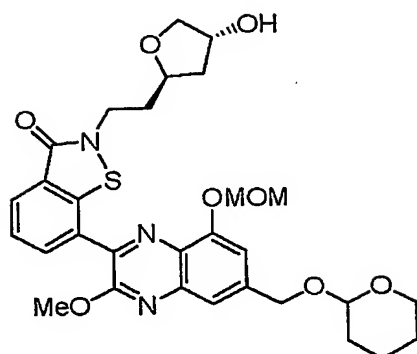
【0449】

実施例 1-(2) ~ (3) の方法に準じて、実施例 28-(1) で得られたカルボン酸体 1.31 g (2.26 mmol) とアミン体 [A-15] から、上記ベンゾイソチアゾロン体 1.81 g を淡黄色固形物として得た。

(2)

【0450】

【化164】



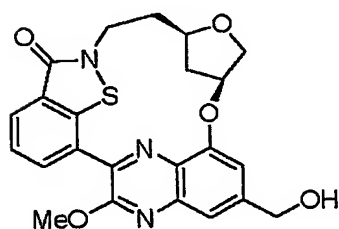
【0451】

実施例15-(4)の方法に準じて、上記(1)で得られたベンゾイソチアゾロン体1.81g (1.89mmol)から、上記アルコール体1.08gを黄色固体として得た。

(3)

【0452】

【化165】



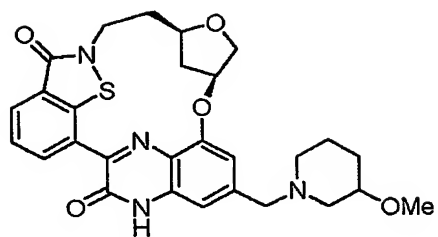
【0453】

実施例14-(12)～(13)の方法に準じ、上記(2)で得られたアルコール体1.08g (1.81mmol)から、上記環化体740mgを黄色固体として得た。

(4)

【0454】

## 【化166】



【0455】

実施例14-(14)及び実施例11-(18)の方法に準じ、上記(3)で得られた環化体42mg (93  $\mu$ mol)とラセミアミン体[A-22]から、ジアステレオ混合物である目的化合物[29] 20mgを黄色固体として得た。

## 【0456】

上記式[29]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.95 (5H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.80-3.15 (4H, m), 3.20-3.29 (3H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 4.02-4.43 (5H, m), 5.60 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.61 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.31 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.49 (1H, br s), 13.0 (1H, br s).

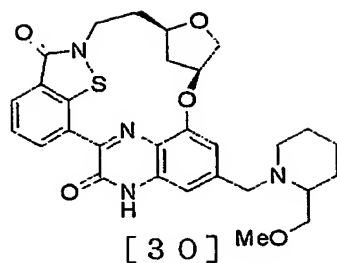
mass: 535 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例30

下記式[30]:

【0457】

## 【化167】



## 【0458】

で示される化合物の合成。

## 【0459】

実施例14-(14)及び実施例11-(18)の方法に準じて、実施例29-(3)で得られたアルコール体49mg (109  $\mu$ mol)とラセミアミン体[A-26]から、ジアステレオ混合物である目的化合物[30] 17mgを黄色固体として得た。

## 【0460】

上記式[30]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.42-1.65 (2H, m), 1.64-1.80 (3H, m), 1.94 (1H, m), 2.80-3.15 (3H, m), 3.40 (3H, m), 3.55-3.65 (4H, m), 3.82-3.95 (4H, m), 4.05-4.30 (4H, m), 4.70 (1H, m), 5.6 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.61 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.31 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.35 (1H, br s), 13.0 (1H, br s).

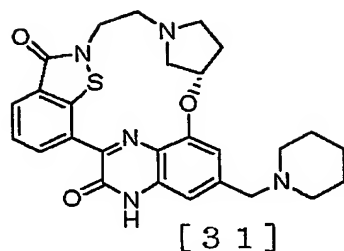
mass: 549 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例31

下記式[31]:

## 【0461】

## 【化168】



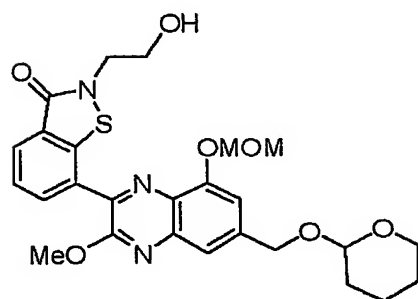
## 【0462】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0463】

## 【化169】



## 【0464】

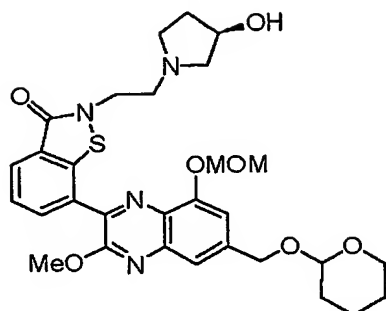
実施例3-(1)の方法に準じ、実施例28-(1)で得られたカルボン酸体576mg(1.00mmol)から、上記ベンゾイソチアゾロン体313mgを淡黄色固体として得た。

(2)

## 【0465】



## 【化170】



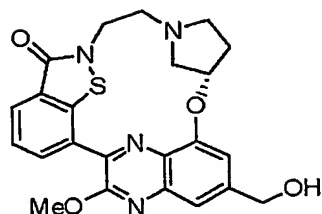
## 【0466】

上記(1)で得られたベンゾイソチアゾロン体278mg (520  $\mu\text{mol}$ )の塩化メチレン溶液5mLに、0℃でトリエチルアミン220  $\mu\text{L}$  (1.56 mmol)及び塩化メタンスルホン60  $\mu\text{L}$  (780  $\mu\text{mol}$ )を攪拌しながら加えた。同温度にて反応溶液を1時間攪拌した。得られた反応溶液に1N硫酸水素カリウム水溶液を加え、室温にて反応溶液を30分間攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を真空ポンプで乾燥後、N, N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、炭酸カリウム222mg (1.56 mmol)及び(R)-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩200mg (1.56 mmol)を加え70℃、4時間加熱攪拌した。この反応溶液に1N硫酸水素カリウム水溶液を加え、室温にて反応溶液を30分攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アミン体114mgを淡黄色固体として得た。

(3)

## 【0467】

## 【化171】



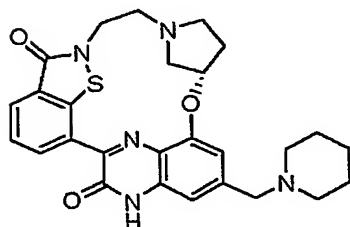
【0468】

実施例14-(12)～(13)の方法に準じて、上記(2)で得られたアミン体13mg (21  $\mu$ mol) から、上記環化体10mgを黄色油状物として得た。

(4)

【0469】

## 【化172】



【0470】

実施例14-(14)及び、実施例11-(18)の方法に準じ、上記(3)で得られた環化体12mg (21  $\mu$ mol) とピペリジンから、目的化合物[31] 13mgを黄色固形物として得た。

【0471】

上記式[31]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20-2.10 (8H, m), 2.20-3.50 (8H, m), 3.50-4.40 (6H, m), 5.50 (1H, m), 6.98-7.10 (1H, m), 7.50-7.80 (2H, m), 7.98-8.10 (1H, m), 9.28 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ).

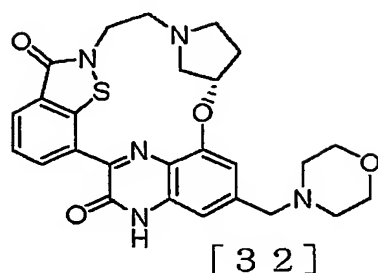
mass: 504 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 3 2

下記式[32]:

【0472】

【化173】



【0473】

で示される化合物の合成。

【0474】

実施例 14-(14) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 31-(3) で得られた環化体 143 mg (317  $\mu$ mol) とモルホリンから、目的化合物[32] 88 mg を黄色固形物として得た。

【0475】

上記式[32]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.80-2.60 (6H, m), 2.80-3.50 (3H, m), 3.50-4.30 (10H, m), 4.30-4.50 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.40-7.80 (2H, m), 7.90-8.10 (1H, m), 9.20-9.30 (1H, m).

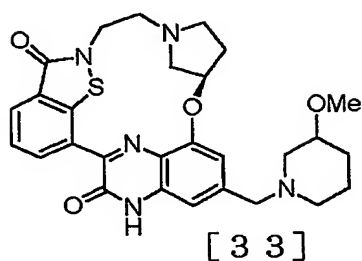
mass: 506 (M+1) $^+$ .

## 実施例 3 3

下記式[33]:

【0476】

【化174】



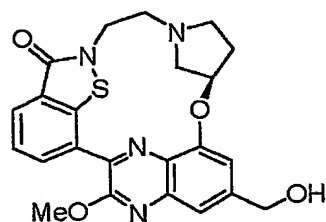
【0477】

で示される化合物の合成。

(1)

【0478】

【化175】



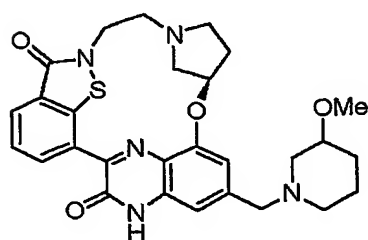
【0479】

実施例31-(2)～(3)と同様の操作により、実施例31-(1)で得られたベンゾイソチアゾロン体と(S)-3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩から、上記環化体を得た。

(2)

【0480】

【化176】



## 【0481】

実施例14-(14)及び実施例11-(18)の方法に準じ、上記(1)で得られた環化体68mg (151  $\mu$ mol)とラセミアミン体[A-22]から、ジアステレオ混合物である目的化合物[33] 37mgを黄色固形物として得た。

## 【0482】

上記式[33]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.80-1.20 (2H, m), 1.40-2.60 (8H, m), 2.60-3.80 (8H, m), 3.20 (3H, s), 4.10-4.50 (3H, m), 5.30 (1H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.01-8.02 (1H, m), 9.30 (1H, m), 9.48 (1H, br s), 13.0 (1H, br s).

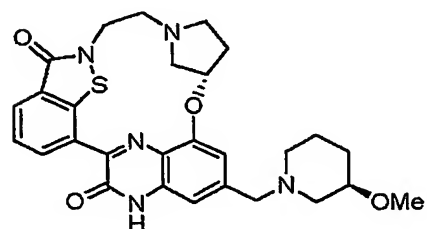
mass: 534 (M+1) $^+$ .

## 実施例34

下記式[34]:

## 【0483】

## 【化177】



[34]

## 【0484】

で示される化合物の合成。

## 【0485】

実施例 14-(14) 及び実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 31-(3) で得られた環化体 60 mg ( $133 \mu\text{mol}$ ) とラセミアミン体[A-23]から、目的化合物[34] 27 mg を黄色固形物として得た。

【0486】

上記式[34]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50-2.09 (5H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.71-3.22 (3H, m), 3.24-3.28 (3H, m), 3.31-3.43 (3H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.05-4.50 (5H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 7.00-7.29 (1H, m), 7.55-7.75 (2H, m), 8.03-8.15 (1H, m), 9.30-9.35 (1H, m), 9.65 (1H, br s), 12.9-13.2 (1H, m).

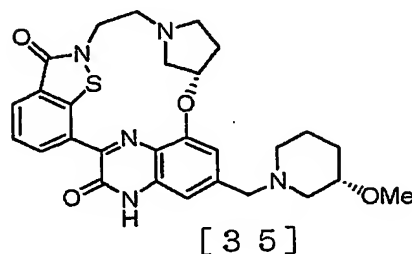
mass: 534 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 35

下記式[35]:

【0487】

【化178】



【0488】

で示される化合物の合成。

【0489】

実施例 14 - (14) 及び実施例 11 - (18) の方法に準じ、実施例 31 - (3) で得られた環化体 60 mg ( $133 \mu\text{mol}$ ) とアミン体 [A-24] から、目的化合物 [35] 25 mg を黄色固形物として得た。

#### 【0490】

上記式 [35] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.17–1.96 (5H, m), 2.12–2.40 (1H, m), 2.72–3.23 (3H, m), 3.23–3.28 (3H, m), 3.38–3.60 (5H, m), 3.60–3.74 (2H, m), 4.12–4.43 (5H, m), 5.35–5.41 (1H, m), 7.06–7.30 (1H, m), 7.50–7.80 (2H, m), 8.03–8.06 (1H, m), 9.31–9.34 (1H, m), 9.64 (1H, br s), 12.9–13.0 (1H, m).

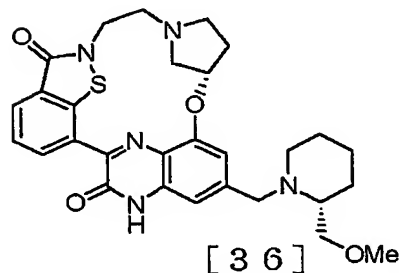
mass: 534 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 36

下記式 [36]:

#### 【0491】

#### 【化179】



#### 【0492】

で示される化合物の合成。

#### 【0493】

実施例 14 - (14) 及び実施例 11 - (18) の方法に準じて、実施例 31

— (3) で得られた環化体 70 mg ( $150 \mu\text{mol}$ ) とアミン体 [A-27] から、目的化合物 [36] 41 mg を黄色固形物として得た。

【0494】

上記式 [36] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.80 (7H, m), 2.06–2.93 (7H, m), 3.06–3.87 (10H, m), 4.25–4.39 (2H, m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.57 (1H, t,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ ), 12.9 (1H, s).

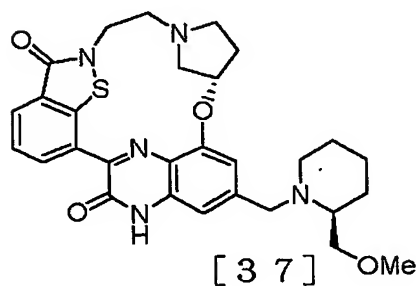
mass: 548 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

### 実施例 37

下記式 [37]:

【0495】

【化180】



【0496】

で示される化合物の合成。

【0497】

実施例 14 – (14) 及び実施例 11 – (18) の方法に準じて、実施例 31 – (3) で得られた環化体 70 mg ( $150 \mu\text{mol}$ ) とアミン体 [A-28] から、目的化合物 [37] 41 mg を黄色固体として得た。



## 【0498】

上記式[37]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.80 (7H, m), 2.06–2.93 (7H, m), 3.06–3.87 (10H, m), 4.25–4.39 (2H, m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.57 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 12.9 (1H, s) .

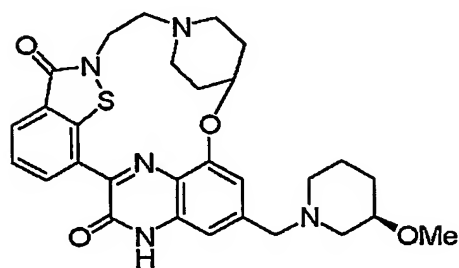
mass: 548 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 38

下記式[38]:

## 【0499】

## 【化181】



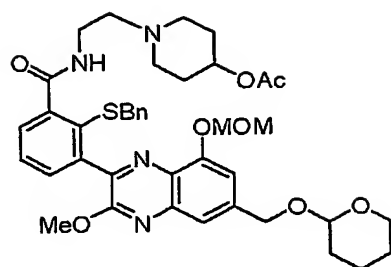
[38]

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0500】

## 【化182】



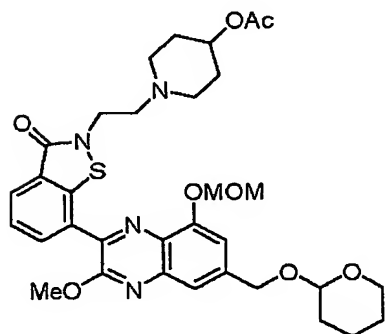
## 【0501】

実施例28-(1)で得られたカルボン酸体200mg (340  $\mu$ mol)とアミン体[A-16]から、実施例1-(2)の方法に準じて、上記アミド体250mgを橙色固体として得た。

(2)

## 【0502】

## 【化183】



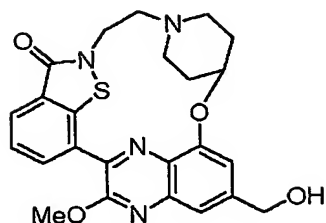
## 【0503】

上記(1)で得られたアミド体190mg (0.26 mmol)を窒素気流下、塩化メチレン5.0mLに溶かし、これにN-メチルピロリジン104  $\mu$ L (1.04 mmol)を加え、反応液を-78℃に冷却した。これに塩化スルフリルの塩化メチレン溶液1.04mL (0.5M、0.52 mmol)を-78℃で滴下し、同温で反応液を1時間攪拌した。得られた反応液を亜硫酸ナトリウムと炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで2回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、上記ベンゾイソチアゾロン体169mgを黄色固形物として得た。

(3)

【0504】

【化184】



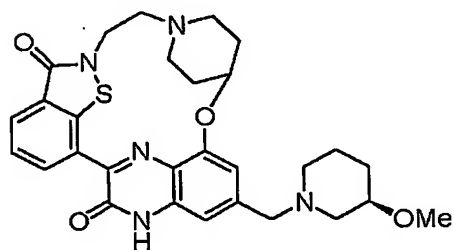
【0505】

実施例11-(9)及び、実施例14-(12)～(13)の方法に準じ、上記(2)で得られたベンゾイソチアゾロン体225mg (340  $\mu$ mol)から、上記環化体46mgを黄色固体として得た。

(4)

【0506】

【化185】



【0507】

実施例14-(14)及び、実施例11-(18)の方法に準じ、上記(3)で得られた環化体70mg (150  $\mu$ mol)とアミン体[A-23]から、目的化合物[38]41mgを黄色固体として得た。

【0508】

上記式[38]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.23-2.25 (9H, m), 2.90

-3.14 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.28-3.38 (2H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.10-5.10 (6H, m), 5.43 (1H, br s), 7.02-7.14 (1H, m), 7.32-7.46 (1H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 9.46-9.52 (1H, m), 12.9 (1H, s).

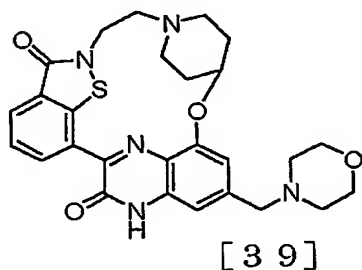
mass: 548 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 39

下記式[39]:

【0509】

【化186】



【0510】

で示される化合物の合成。

【0511】

実施例 14-(14) 及び、実施例 11-(18) の方法に準じ、実施例 38-(3) で得られた環化体 46 mg (100  $\mu$ mol) とモルホリンから、目的化合物[39] 14 mg を黄色固体として得た。

【0512】

上記式[39]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.08-2.33 (4H, m), 3.03-3.80 (12H, m), 3.84-4.03 (4H, m), 4.20-4.

5.5 (2H, m), 5.58 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 7.66 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.42 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 12.9 (1H, s).

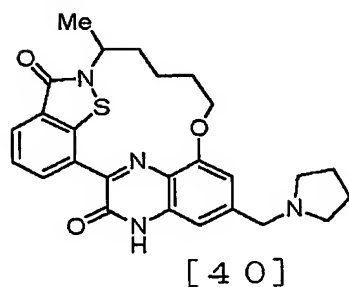
mass: 520 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 40

下記式[40]:

【0513】

【化187】



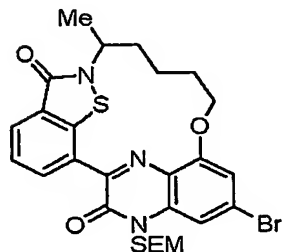
【0514】

で示される化合物の合成。

(1)

【0515】

【化188】



【0516】

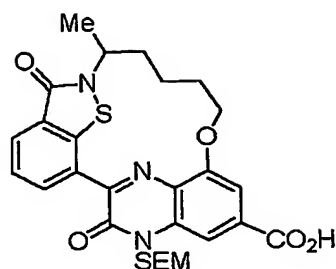
実施例 14-(2) で得られたカルボン酸体 6.61 g (8.88 mmol) と J. Med. Chem., 25 (8) 964 (1982) を参考にして合成した 5-アミノ-1-ヘキサノールのラセミ体から、実施例 1-(2)

) ~ (5) の方法に準じて、上記ラセミ環化体 2.01 g を黄色固形物として得た。

(2)

【0517】

【化189】



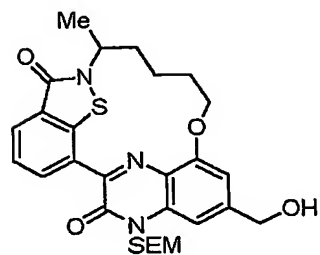
【0518】

実施例 14 - (5) ~ (6) の方法に準じて、上記 (1) で得られたラセミ環化体 529 mg (880  $\mu$ mol) から、上記ラセミカルボン酸体 464 mg を橙色固体として得た。

(3)

【0519】

【化190】



【0520】

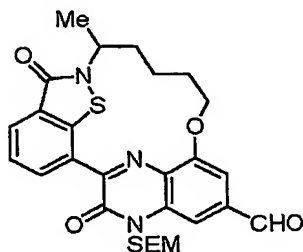
上記 (2) で得られたラセミカルボン酸体 464 mg (820  $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン 50 mL および N、N-ジメチルホルムアミド 14 mL に溶解した後、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 199 mg (1.23 mmol) を加え、室温にて 11 時間攪拌した。得られた反応溶液にテトラヒド

ロホウ酸リチウム 35.6 mg (1.64 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この後反応液に、さらにテトラヒドロロホウ酸リチウム 35.6 mg (1.64 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌し、クロロホルム 50 mL を加えた。飽和塩化アンモニウム水溶液 30 mL を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。ろ液を減圧濃縮した後トルエン共沸し、得られた残渣を塩化メチレン 30 mL およびクロロホルム 30 mL に溶解した。この溶液に二酸化マンガン 214 mg (2.45 mmol) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミベンジルアルコール体 298 mg を黄褐色固体として得た。

(4)

【0521】

【化191】



【0522】

上記 (3) で得られたラセミベンジルアルコール体 298 mg (540  $\mu$ mol) をクロロホルム 20 mL に溶解し、二酸化マンガン 468 mg (5.38 mmol) を加えて、室温にて 11 時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミアルデヒド体 175 mg を黄褐色固体として得た。

(5)

【0523】

Chemical structure of compound 10, a macrocyclic compound. It features a benzothiazine core with a methyl group (Me) and a sulfur atom (S). A pyrrolidine ring is attached to the structure. The label 'SEM' is present below the structure.

上記(4)で得られたラセミアルデヒド体100mg(180 $\mu$ mol)とピロリジン121 $\mu$ L(1.45mmol)のクロロホルム溶液20mLに、塩化亜鉛50mg(364 $\mu$ mol)とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム47mg(726 $\mu$ mol)のメタノール溶液2.42mLを加え、室温にて12時間攪拌した。得られた反応溶液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミベンジルアミン体70mgを黄褐色固形物として得た。

【0 5 2 5】

CC(C1=CC=C2C(=C1)C(=O)N2S[C@@H](C1=CC=C(C=C1)CO)C(=O)N1C=CC=C(C=C1)O)CC1=CC=C(C=C1)O

実施例 1 - (6) の方法に準じて、上記 (5) で得られたラセミベンジルアミン体 70 mg (120  $\mu$ mol) から、ラセミ体である目的化合物[40] 49 mg を黄色固体として得た。



## 【0527】

上記式[40]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

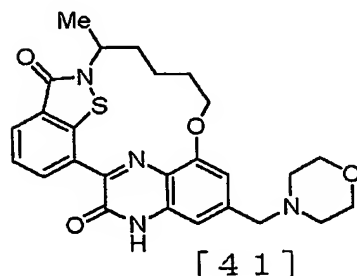
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  
1.80-2.08 (10H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 4.43-4.52 (3H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 7.06 (1H, s),  
7.39 (1H, s), 7.65 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.45 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.8 (1H, br s), 13.0 (1H, s).  
mass: 477 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 41

下記式[41]:

## 【0528】

## 【化194】



## 【0529】

で示される化合物の合成。

## 【0530】

実施例 40-(4) で得られたラセミアルデヒド体 20mg (36  $\mu\text{mol}$ ) とモルホリンから、実施例 40-(5) ~ (6) の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[41] 12mg を黄褐色固体として得た。

## 【0531】

上記式[41]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

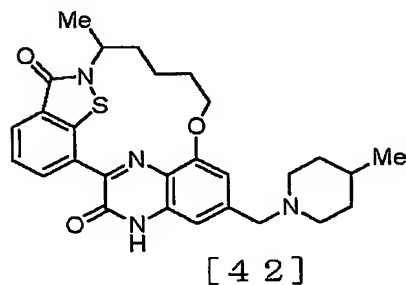
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ),  
 1.76—1.97 (4H, m), 2.24—2.43 (2H, m), 3.11—3.29 (4H, m), 3.81—3.95 (4H, m), 4.11—4.17 (1H, m), 4.41—4.47 (3H, m), 4.56—4.59 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.44 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.5 (1H, br s), 13.0 (1H, s).  
 mass: 493 ( $M+1$ ) $^+$ .

#### 実施例 42

下記式[42]:

【0532】

【化195】



【0533】

で示される化合物の合成。

【0534】

実施例14-(14)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例40-(3)で得られたラセミベンジルアルコール体177mg (140  $\mu\text{mol}$ )と4-メチルピペリジンから、ラセミ体である目的化合物[42] 40mgを黄褐色固体として得た。

【0535】

上記式[42]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

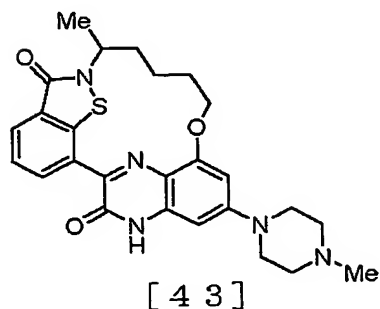
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.24 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.38-1.64 (4H, m), 1.74-2.01 (5H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 4.33-4.38 (2H, m), 4.45-4.51 (1H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.66 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.45 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, br s), 13.1 (1H, s).  
mass: 505 ( $M+1$ ) $^+$ .

#### 実施例 43

下記式[43]:

【0536】

【化196】



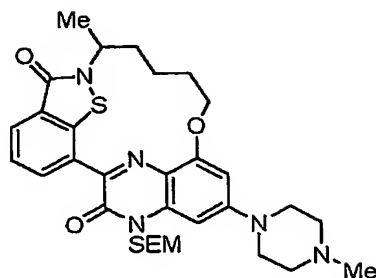
【0537】

で示される化合物の合成。

(1)

【0538】

## 【化197】



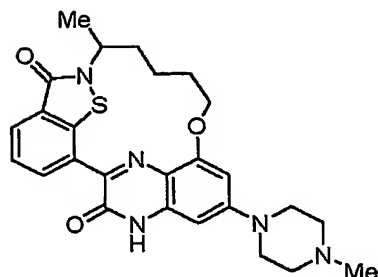
## 【0539】

実施例40-(1)で得られたラセミ環化体143mg ( $51\mu\text{mol}$ )をトルエン1.5mLに溶解し、N-メチルピペラジン136 $\mu\text{L}$  ( $122\mu\text{mol}$ )、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジ-4-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル9.5mg ( $15\mu\text{mol}$ )、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加体5.3mg ( $5\mu\text{mol}$ )、及びナトリウムt-ブトキシド9.8mg ( $102\mu\text{mol}$ )を加えて、80℃で5時間攪拌した。得られた反応溶液を室温まで冷却し、クロロホルムで抽出後、水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミ6-ピペラジン体30mgを黄褐色液体として得た。

(2)

## 【0540】

## 【化198】



## 【0541】

実施例1-(6)の方法に準じ、上記(1)で得られたラセミ6-ピペラジン体30mg ( $48\mu\text{mol}$ )から、ラセミ体である目的化合物[43]11mg

を黄褐色固体として得た。

【0542】

上記式[43]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  
1.78-1.90 (4H, m), 2.23-2.39 (2H, m), 2.83  
(3H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 3.14-3.39 (6H, m), 3.96-  
4.11 (3H, m), 4.38-4.44 (1H, m), 4.53-4.58  
(1H, m), 6.31 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.57 (1H  
, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H; d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.27 (  
1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.9 (1H, br s), 12.5 (1H  
, s) .

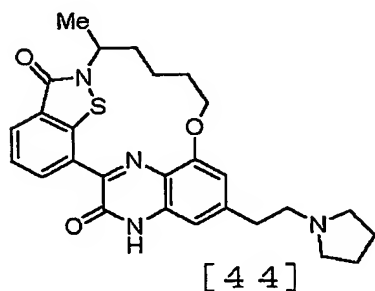
mass: 492 ( $M+1$ ) $^+$ .

実施例 44

下記式[44]:

【0543】

【化199】



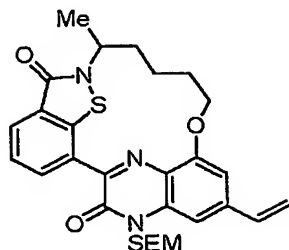
【0544】

で示される化合物の合成。

(1)

【0545】

## 【化200】



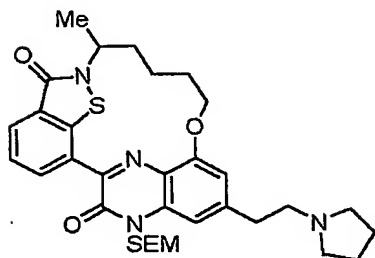
## 【0546】

実施例11-(4)の方法に準じ、実施例40-(1)で得られたラセミ環化体116mg ( $139\mu\text{mol}$ ) から、上記ラセミビニル体60mgを橙色固体として得た。

(2)

## 【0547】

## 【化201】



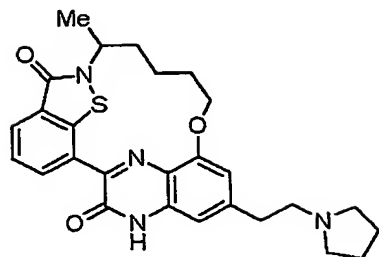
## 【0548】

上記(1)で得られたラセミビニル体23.5mg ( $43\mu\text{mol}$ ) にピロリジン4mLを加え、封管中120℃にて反応液を15時間加熱した。得られた反応液を減圧下濃縮して、得られた残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ラセミピロリジニルエチル体6.3mgを黄褐色固形物として得た。

(3)

## 【0549】

## 【化202】



## 【0550】

実施例1-(6)の方法に準じ、上記(2)で得られたラセミピロリジニルエチル体6.3mg (10  $\mu$ mol) から、ラセミ体である目的化合物[44] 2.9mgを黄褐色固体として得た。

## 【0551】

上記式[44]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.85—2.02 (6H, m), 2.26—2.62 (4H, m), 3.05—3.12 (2H, m), 3.25—3.59 (6H, m), 4.10—4.25 (1H, m), 4.40—4.48 (1H, m), 4.54—4.68 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.63 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.41 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.5 (1H, br s), 12.9 (1H, s)

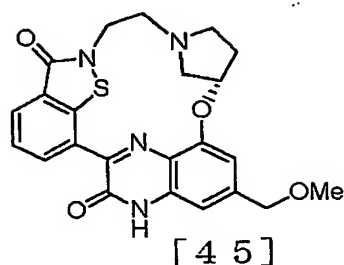
mass: 491 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例45

下記式[45]:

## 【0552】

## 【化203】



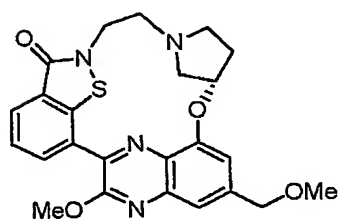
## 【0553】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0554】

## 【化204】



## 【0555】

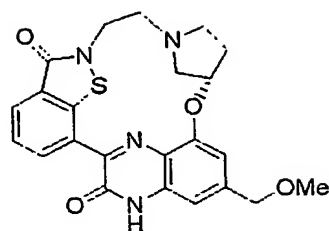
実施例31-(3)で得られた環化体18. 9mg (42  $\mu\text{mol}$ ) およびヨウ化メチル4  $\mu\text{L}$  (63  $\mu\text{mol}$ ) を、N、N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解した。この溶液に、氷浴下、水素化ナトリウム2.0mg (60%油性、50  $\mu\text{mol}$ ) を加え、その温度で2時間攪拌した。さらにヨウ化メチル12  $\mu\text{L}$  (189  $\mu\text{mol}$ )、水素化ナトリウム6.0mg (60%油性、150  $\mu\text{mol}$ ) を氷浴下で加え、室温で7時間半攪拌した。得られた反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。ろ液を減圧濃縮後、トルエン共沸して、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記メトキシメチル体15.6mgを黄褐色油状物として得た。

(2)

## 【0556】



【化205】



【0557】

実施例11-(18)の方法に準じて、上記(1)で得られたメトキシメチル体15.6mg (33  $\mu$ mol) から、目的化合物[45] 6.9mgを黄褐色固体として得た。

【0558】

上記式[45]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.93—2.06 (1H, m), 2.21—2.30 (1H, m), 2.72—3.16 (4H, m), 3.25—3.45 (4H, m), 3.59—4.10 (2H, m), 4.10—4.15 (1H, m), 4.46—4.55 (2H, m), 5.33—5.43 (1H, m), 6.78—7.04 (2H, m), 7.54—7.71 (1H, m), 8.00—8.12 (1H, m), 9.31 (1H, br s), 12.8 (1H, s).

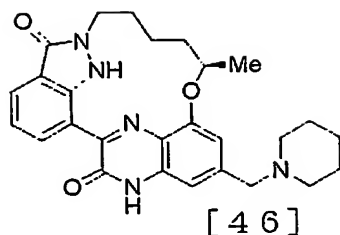
mass: 451 (M+1) $^+$ .

実施例46

下記式[46]:

【0559】

## 【化206】



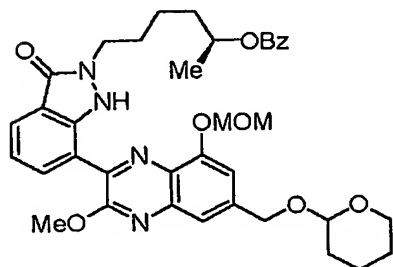
## 【0560】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0561】

## 【化207】



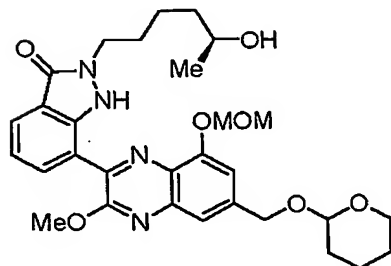
## 【0562】

実施例11-(9)で得られたカルボン酸体944mg (2.0mmol)とヒドラジン体[A-18]から、実施例11-(10)~(12)の方法に準じて、上記3-インダゾリノン体737mgを橙色固形物として得た。

(2)

## 【0563】

## 【化208】



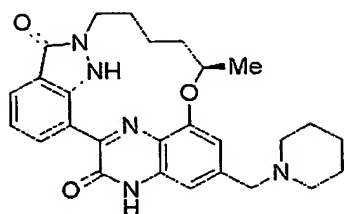
## 【0564】

実施例 11-(9)の方法に準じ、上記(1)で得られた3-インダゾリノン  
737mgから、上記アルコール体531mgを橙色固形物として得た。

(3)

【0565】

【化209】



【0566】

上記(2)で得られたアルコール体531 (940  $\mu\text{mol}$ )とピペリジンから、実施例 11-(14)～(18)の方法に準じて、目的化合物[46] 95mgを紫色固形物として得た。

【0567】

上記式[46]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.44 (1H, m), 1.48 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.65-2.00 (10H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 4.24-4.34 (1H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 4.76-4.88 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.17 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.8-10.9 (1H, br s), 11.4 (1H, s), 12.8 (1H, s).

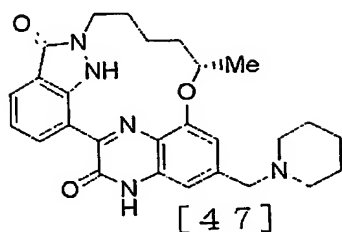
mass: 474 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 47

下記式[47]:

【0568】

【化210】



【0569】

で示される化合物の合成。

【0570】

実施例 46 と同様の操作により、実施例 11-(9) で得られたカルボン酸体とヒドラジン体[A-19]から、目的化合物[47]を得た。

【0571】

上記式[47]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-1.44 (1H, m), 1.48 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.65-2.00 (10H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 4.24-4.34 (1H, m), 4.36-4.44 (1H, m), 4.76-4.88 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.17 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.45 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 10.8-10.9 (1H, br s), 11.4 (1H, s), 12.8 (1H, s).

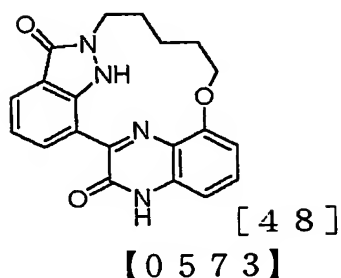
mass: 474 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 48

下記式[48]:

【0572】

【化211】

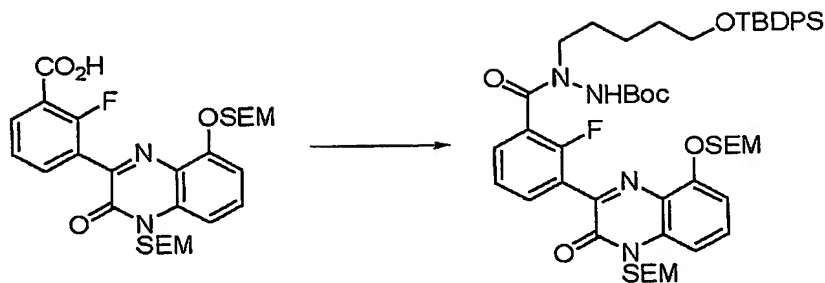


で示される化合物の合成。

(1)

【0574】

【化212】



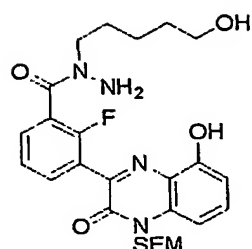
【0575】

国際公開第02/02550号パンフレットの実施例110-2)を参考にして合成したカルボン酸体200mg (367 $\mu$ mol)のクロロホルム溶液5mLに、トリエチルアミン167 $\mu$ L (1.20mmol)及び塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム102mg (602 $\mu$ L)を加え、10分間攪拌した。その後、この溶液にヒドラジン体[A-20]275mg (602 $\mu$ L)を加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記ヒドラジド体213mgを黄色油状物として得た。

(2)

【0576】

【化213】



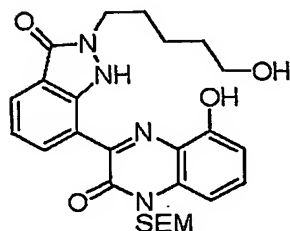
【0577】

上記(1)で得られたヒドラジド体50mg (50.9  $\mu\text{mol}$ ) に10%塩酸メタノール溶液2mLを加え、室温で15時間攪拌した。得られた反応溶液を濃縮し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、上記脱Boc体28mgを黄色油状物として得た。

(3)

【0578】

【化214】



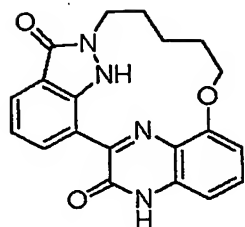
【0579】

実施例11-(12)の方法に準じ、上記(2)で得られた脱Boc体28mgから、上記3-インダゾリノン体14mg (27  $\mu\text{mol}$ ) を橙色固形物として得た。

(4)

【0580】

## 【化 215】



## 【0581】

実施例 1 - (5) ~ (6) の方法に準じて、上記 (3) で得られた 3-インダゾリノン体 14 mg (27  $\mu$ mol) から、目的化合物 [48] 8 mg を橙色固形物として得た。

## 【0582】

上記式 [48] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.73-2.10 (6H, m), 4.00-4.11 (2H, m), 4.15-4.23 (2H, m), 6.84-6.90 (2H, m), 7.17 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.24 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 11.6 (1H, s), 12.6 (1H, br s)

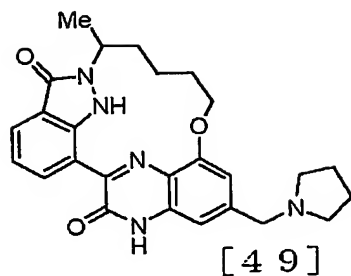
mass: 363 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

## 実施例 49

下記式 [49]:

## 【0583】

## 【化216】



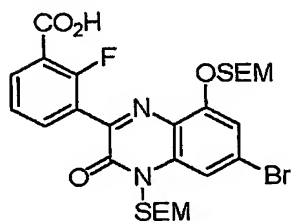
## 【0584】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0585】

## 【化217】



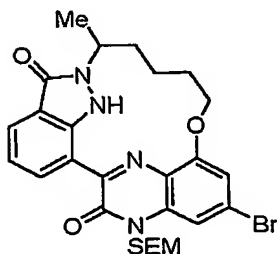
## 【0586】

実施例11-(9)の方法に準じ、実施例14-(1)で得られたSEM保護体10.0g (mmol) から、上記カルボン酸体8.42gを淡黄色固体として得た。

(2)

## 【0587】

## 【化218】



## 【0588】

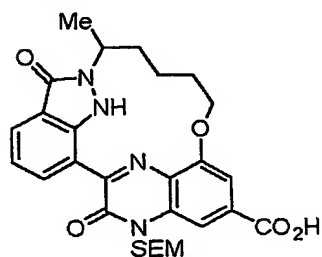


上記(1)で得られたカルボン酸体 15.6 mg ( $33 \mu\text{mol}$ ) とラセミヒドラジン体[A-21]から、実施例 48-(1)～(4)のマクロサイクル化までの方法に準じて、上記ラセミ環化体 6.9 mg を黄褐色固体として得た。

(3)

【0589】

【化219】



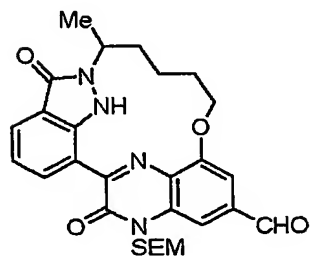
【0590】

上記(2)で得られたラセミ環化体 192 mg ( $326 \mu\text{mol}$ ) から、実施例 14-(5)～(6)の方法に準じ、上記ラセミカルボン酸体 188 mg を橙色固体として得た。

(4)

【0591】

【化220】



【0592】

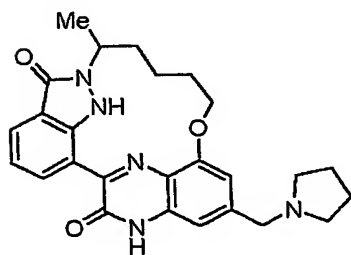
上記(3)で得られたラセミカルボン酸体 188 mg ( $340 \mu\text{mol}$ ) をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解した後、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 83 mg ( $510 \mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。得

られた反応溶液にテトラヒドロホウ酸ナトリウム 26 mg ( $680 \mu\text{mol}$ ) および水 10 mL をゆっくり加え、室温で 20 分攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。減圧濃縮した後、得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物を塩化メチレン 6 mL に溶解し、二酸化マンガン 133 mg ( $1.53 \text{ mmol}$ ) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミアルデヒド体 44 mg を橙色固形物として得た。

(5)

【0593】

【化221】



【0594】

上記(4)で得られたラセミアルデヒド体 22 mg ( $41 \mu\text{mol}$ ) とピロリジンから、実施例 40—(5)～(6)の方法に準じて、ラセミ体である目的化合物[49] 12 mg を濃紫色固体として得た。

【0595】

上記式[49]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.05 (3H, d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ ), 1.71—1.85 (6H, m), 1.92—2.17 (4H, m), 2.96—3.05 (2H, m), 3.25—3.45 (2H, m), 4.08—4.15 (1H, m), 4.31—4.39 (3H, m), 4.48—4.54 (1H

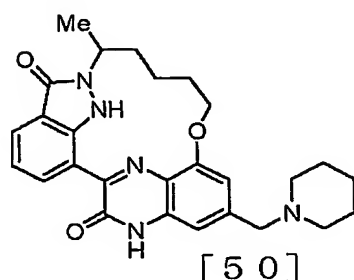
, m), 6.95 (1H, s), 7.16 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.35 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.02 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.5 (1H, br s), 10.9 (1H, s), 12.8 (1H, s).  
 mass: 460 (M+1)<sup>+</sup>.

# 実施例 50

下記式[50]:

【0596】

【化222】



【0597】

で示される化合物の合成。

【0598】

実施例 40—(5)～(6)の方法に準じて、実施例 49—(4)で得られたラセミアルデヒド体 102 mg (169  $\mu$ mol) とピペリジンから、ラセミ体である目的化合物[50] 79 mg を深緑色固体として得た。

【0599】

上記式[50]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.75—1.86 (10H, m), 2.05—2.19 (2H, m), 2.88—2.95 (2H, m), 3.25—3.56 (2H, m), 4.17—4.24 (1H, m), 4.32—4.46 (3H, m), 4.56—4.73 (1

H, m), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.10 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.2 (1H, br s), 11.0 (1H, s), 12.9 (1H, s).

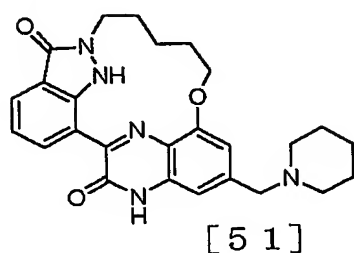
mass: 474 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 51

下記式[51]:

【0600】

【化223】



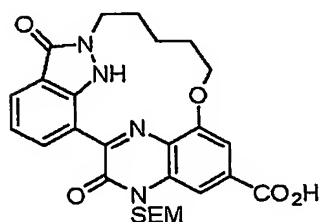
【0601】

で示される化合物の合成。

(1)

【0602】

【化224】



【0603】

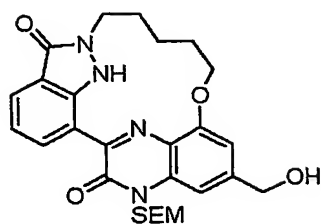
実施例 49-(1) で得られたカルボン酸体 2.48 g (3.87 mmol) から、実施例 48-(1) ~ (4) のマクロサイクル化までの方法及び実施例 4-(5) ~ (6) に準じて、上記カルボン酸体 580 mg を黄褐色固形物とし

て得た。

(2)

【0604】

【化225】



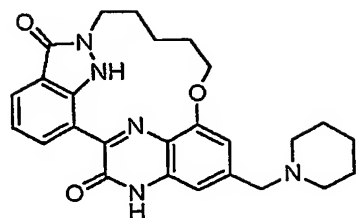
【0605】

上記(1)で得られたカルボン酸体580mg (1.08mmol)をテトラヒドロフラン60mLおよびN、N-ジメチルホルムアミド60mLに溶解した後、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール262mg (1.62mmol)を加え、60℃にて30分間攪拌し、続いて、室温にて11時間攪拌した。得られた反応溶液にテトラヒドロホウ酸リチウム47mg (2.16mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。この後さらに、この反応溶液にテトラヒドロホウ酸リチウム500mg (23mmol)を加え、室温で1時間攪拌し、クロロホルム100mLを加えた。次に、この溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液50mLを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した。減圧濃縮した後トルエン共沸し、得られた残渣をクロロホルム100mLに溶解した。得られた溶液に二酸化マンガンを282mg (3.24mmol)を加えて室温にて1時間攪拌した。この反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ベンジルアルコール体320mgを橙色液体として得た。

(3)

【0606】

## 【化 2 2 6】



## 【0 6 0 7】

上記(2)で得られたベンジルアルコール体 88 mg ( $168 \mu\text{mol}$ ) とピペリジンから、実施例 11-(17) 及び、実施例 1-(6) の方法に準じ、目的化合物[51] 55 mg を濃紫色固体として得た。

## 【0 6 0 8】

上記式[51]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35—1.40 (1H, m), 1.66—2.26 (11H, m), 2.88—2.94 (2H, m), 3.25—3.45 (2H, m), 4.04—4.10 (2H, m), 4.24—4.30 (2H, m), 4.31—4.37 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 9.26 (1H, d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 10.3 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

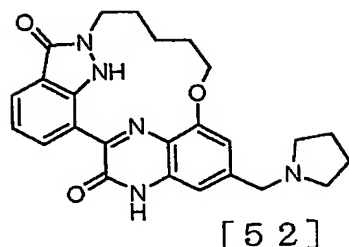
mass: 460 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 5 2

下記式[52]:

## 【0 6 0 9】

【化 2 2 7】



【0610】

で示される化合物の合成。

【0611】

実施例 5 1 - (2) で得られたベンジルアルコール体 66 mg (127  $\mu$ mol) とピロリジンから、実施例 1 1 - (17) 及び実施例 1 - (6) の方法に準じて、目的化合物 [52] 28 mg を深緑色固体として得た。

【0612】

上記式 [52] で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

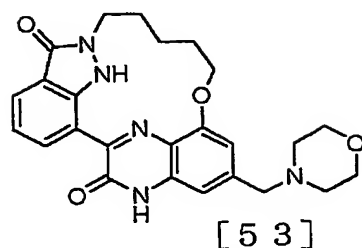
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.83—1.90 (6H, m), 1.92—2.03 (4H, m), 3.03—3.10 (2H, m), 3.36—3.44 (2H, m), 4.05—4.09 (2H, m), 4.22—4.26 (2H, m), 4.41—4.43 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.19 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.0 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).  
mass: 446 ( $M+1$ ) $^+$ .

実施例 5 3

下記式 [53]:

【0613】

## 【化 2 2 8】



## 【0614】

で示される化合物の合成。

## 【0615】

実施例 11-(17) 及び、実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19  $\mu$ mol) とモルホリンから、目的化合物[53] 7 mg を黄緑色固体として得た。

## 【0616】

上記式[53]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.81—1.95 (4H, m), 2.04—2.26 (2H, m), 3.11—3.21 (4H, m), 3.69—3.81 (2H, m), 3.91—3.99 (2H, m), 4.05—4.10 (2H, m), 4.26—4.31 (2H, m), 4.41—4.46 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.7 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

mass: 462 ( $M+1$ ) $^+$ .

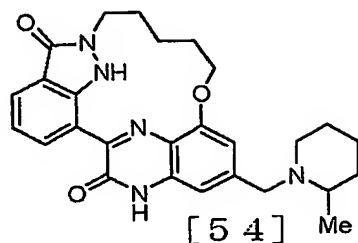
## 実施例 54

下記式[54]:

## 【0617】



## 【化 229】



## 【0618】

で示される化合物の合成。

## 【0619】

実施例 11-(17) 及び、実施例 1-(6) の方法に準じて、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19  $\mu$ mol) と 2-メチルピペリジンのラセミ体から、ラセミ体である目的化合物[54] 6 mg を濃緑色固体として得た。

## 【0620】

上記式[54]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.36—1.50 (3H, m), 1.66—1.92 (10H, m), 1.94—2.08 (2H, m), 2.71—2.82 (1H, m), 3.01—3.11 (2H, m), 4.03—4.13 (3H, m), 4.23—4.35 (2H, m), 4.71—4.77 (1H, m), 6.99—7.18 (1H, m), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.31—7.40 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.26 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.2 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

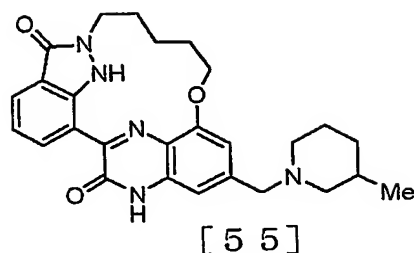
mass: 474 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 55

下記式[55]:

【0621】

【化230】



【0622】

で示される化合物の合成。

【0623】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)と3-メチルピペリジンのラセミ体から、ラセミ体である目的化合物[55] 7mgを緑色固体として得た。

【0624】

上記式[55]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.75—2.12 (11H, m), 3.20—3.40 (4H, m), 4.04—4.10 (2H, m), 4.25—4.28 (2H, m), 4.32—4.34 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.26 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.4 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

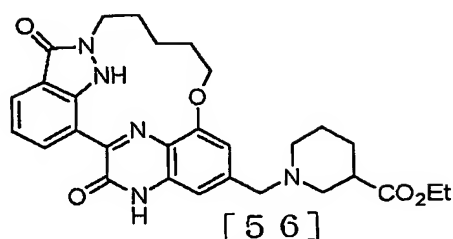
mass: 474 ( $M+1$ ) $^+$ .

実施例56

下記式[56]:

【0625】

【化231】



【0626】

で示される化合物の合成。

【0627】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)と3-エトキシカルボニルピペリジンのラセミ体から、ラセミ体である目的化合物[56] 8mgを黄緑色固体として得た。

【0628】

上記式[56]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

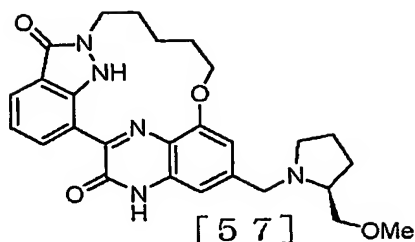
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.44—1.49 (1H, m), 1.72—1.97 (6H, m), 2.01—2.12 (3H, m), 2.89—3.09 (4H, m), 3.50—3.58 (1H, m), 4.04—4.12 (4H, m), 4.25—4.31 (2H, m), 4.40—4.44 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.22 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.29 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.3 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).  
mass: 532 ( $M+1$ ) $^+$ .

実施例57

下記式[57]:

【0629】

【化232】



【0630】

で示される化合物の合成。

【0631】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)と(S)-2-メトキシメチルピロリジンから、目的化合物[57] 6mgを濃緑色固体として得た。

【0632】

上記式[57]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.67-2.07 (9H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 3.06-3.28 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.66-3.92 (3H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.11-4.34 (3H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.16 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.29-7.69 (1H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.8 (1H, br s), 11.5 (1H, s), 12.8 (1H, s).

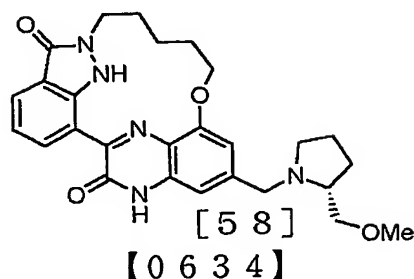
mass: 490 (M+1) $^+$ .

実施例58

下記式[58]:

【0633】

【化233】



で示される化合物の合成。

【0635】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じて実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)と(R)-2-メトキシメチルピロリジンから、目的化合物[58] 9mgを濃緑色固体として得た。

【0636】

上記式[58]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

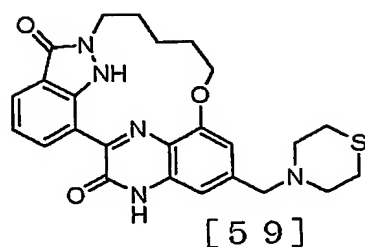
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.68—2.20 (10H, m), 3.12—3.19 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.61—3.83 (3H, m), 4.03—4.06 (2H, m), 4.22—4.34 (3H, m), 4.58—4.63 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.19 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.6 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).  
mass: 490 ( $M+1$ ) $^+$ .

実施例59

下記式[59]:

【0637】

【化234】



【0638】

で示される化合物の合成。

【0639】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)とチオモルホリンから、目的化合物[59] 8mgを濃紫色固体として得た。

【0640】

上記式[59]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.83—1.90 (4H, m), 2.03—2.08 (2H, m), 2.71—2.87 (2H, m), 3.05—3.21 (2H, m), 3.40—3.45 (2H, m), 3.56—3.75 (2H, m), 4.05—4.11 (2H, m), 4.23—4.32 (2H, m), 4.40—4.49 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.7 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

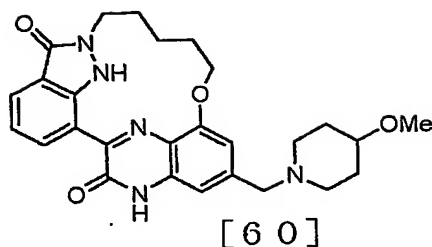
mass: 478 ( $M+1$ ) $^+$ .

実施例60

下記式[60]:

【0641】

【化235】



【0642】

で示される化合物の合成。

【0643】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)とアミン体[A-29]から、目的化合物[60] 6mgを黄土色固体として得た。

【0644】

上記式[60]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55—1.65 (1H, m), 1.81—1.98 (5H, m), 2.02—2.27 (4H, m), 2.95—3.22 (5H, m), 3.26 (3H, s), 4.05—4.11 (2H, m), 4.25—4.30 (2H, m), 4.35—4.42 (2H, m), 7.00—7.04 (1H, m), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.2 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

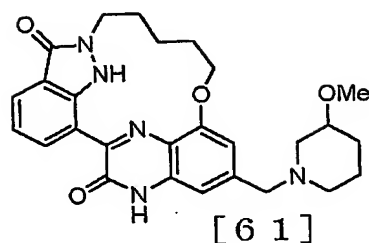
mass: 490 ( $M+1$ ) $^+$ .

実施例61

下記式[61]:

【0645】

【化236】



【0646】

で示される化合物の合成。

【0647】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じ、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)とラセミアミン体[A-22]から、ラセミ体である目的化合物[61] 8mgを緑色固体として得た。

【0648】

上記式[61]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.21—1.23 (1H, m), 1.38—1.56 (1H, m), 1.61—1.95 (6H, m), 2.01—2.10 (2H, m), 2.95—3.20 (1H, m), 3.20—3.56 (5H, m), 3.56—3.80 (2H, m), 4.02—4.10 (2H, m), 4.18—4.24 (2H, m), 4.24—4.41 (2H, m), 6.97—7.04 (1H, m), 7.15—7.40 (2H, m), 7.85—7.86 (1H, m), 9.24—9.25 (1H, m), 11.2 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.8—12.9 (1H, m).  
mass: 490 (M+1)<sup>+</sup>.

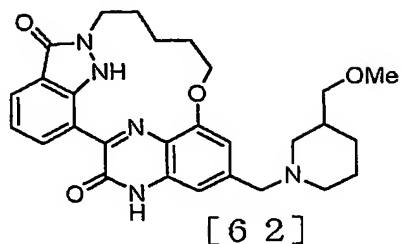
実施例62



下記式[62]:

【0649】

【化237】



【0650】

で示される化合物の合成。

【0651】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じて、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19  $\mu$ mol)とラセミアミン体[A-25]から、ラセミ体である目的化合物[62] 7mgを濃緑色固体として得た。

【0652】

上記式[62]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.12—1.24 (1H, m), 1.66—1.74 (1H, m), 1.78—1.96 (6H, m), 2.00—2.07 (2H, m), 2.17—2.26 (1H, m), 2.67—2.87 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.61—3.81 (4H, m), 4.06—4.09 (2H, m), 4.22—4.25 (2H, m), 4.33—4.36 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.19 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.26 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.6 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

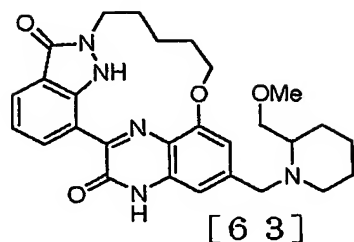
mass: 504 (M+1) $^+$ .

## 実施例 63

下記式[63]:

【0653】

【化238】



【0654】

で示される化合物の合成。

【0655】

実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 52-(2) で得られたベンジルアルコール体 10mg (19  $\mu$ mol) とラセミアミン体 [A-26] から、ラセミ体である目的化合物[63] 6mg を濃紫色固体として得た。

【0656】

上記式[63]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40—2.00 (10H, m), 2.00—2.12 (2H, m), 2.82—3.18 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.77—3.88 (2H, m), 4.02—4.10 (2H, m), 4.11—4.40 (4H, m), 4.66—4.73 (1H, m), 7.01—7.07 (1H, m), 7.18—7.24 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.96 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

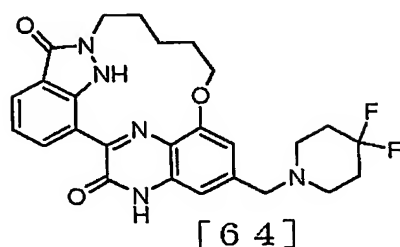
mass: 504 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 64

下記式[64]:

【0657】

【化239】



【0658】

で示される化合物の合成。

【0659】

実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg (19  $\mu$ mol) と 4,4-ジフルオロピペリジンから、目的化合物[64] 8 mg を濃紫色固体として得た。

【0660】

上記式[64]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.81—1.96 (4H, m), 2.03—2.10 (2H, m), 2.25—2.45 (2H, m), 2.45—2.56 (2H, m), 3.18—3.29 (4H, m), 4.05—4.11 (2H, m), 4.25—4.31 (2H, m), 4.44—4.73 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.0 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

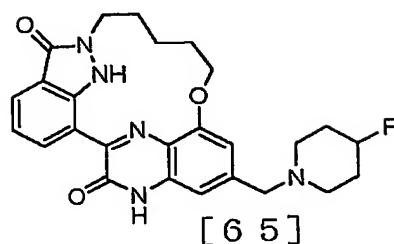
mass: 496 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 65

下記式[65]:

【0661】

【化240】



【0662】

で示される化合物の合成。

【0663】

実施例 11-(17) 及び実施例 1-(6) の方法に準じ、実施例 51-(2) で得られたベンジルアルコール体 10 mg ( $19 \mu\text{mol}$ ) と 4-フルオロピペリジンから、目的化合物[65] 5 mg を茶色固体として得た。

【0664】

上記式[65]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

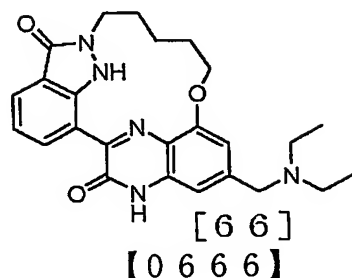
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.80—2.00 (4H, m), 2.01—2.20 (6H, m), 3.02—3.35 (4H, m), 4.05—4.09 (2H, m), 4.25—4.29 (2H, m), 4.30—4.44 (2H, m), 4.92—5.08 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ); 7.32 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, d,  $J=7.8 \text{ Hz}$ ), 10.6 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).  
mass: 478 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 66

下記式[66]:

【0665】

【化241】



で示される化合物の合成。

【0667】

実施例11-(17)及び実施例1-(6)の方法に準じて、実施例51-(2)で得られたベンジルアルコール体10mg (19 μmol)とジエチルアミンから、目的化合物[66] 5mgを茶色固体として得た。

【0668】

上記式[66]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.82—1.93 (4H, m), 2.00—2.10 (2H, m), 3.06—3.23 (4H, m), 4.05—4.11 (2H, m), 4.24—4.30 (2H, m), 4.37—4.40 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.22 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.94 (1H, br s), 11.6 (1H, s), 12.9 (1H, s).

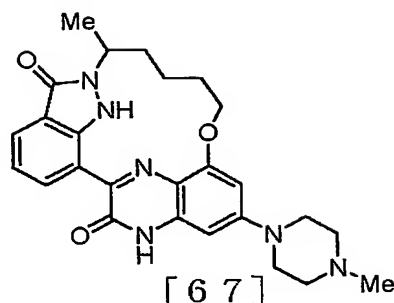
mass: 448 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 67

下記式[67]:

【0669】

【化242】



【0670】

で示される化合物の合成。

【0671】

実施例43の方法に準じ、実施例49-(2)で得られたラセミ環化体30mg (51  $\mu$ mol) から、ラセミ体である目的化合物[67] 8.1mgを濃緑色固体として得た。

【0672】

上記式[67]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.76-1.86 (4H, m), 2.08-2.28 (2H, m), 2.84 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.13-3.29 (4H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.99-4.10 (2H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.60-4.66 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.98 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.6 (1H, br s), 11.0 (1H, s), 12.5 (1H, s).

mass: 475 ( $M+1$ ) $^+$ .

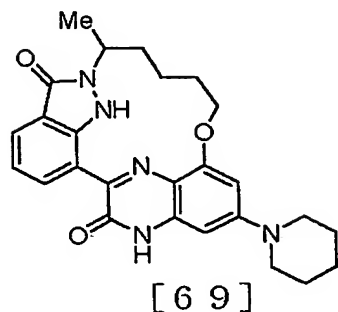


## 実施例 69

下記式[69]:

【0677】

【化244】



【0678】

で示される化合物の合成。

【0679】

実施例43の方法に準じ、実施例49-(2)で得られたラセミ環化体20mg (34  $\mu$ mol) とピペリジンから、ラセミ体である目的化合物[69] 11mg を濃緑色固体として得た。

【0680】

上記式[69]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.73-1.87 (6H, m), 2.06-2.28 (4H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.12-3.36 (2H, m), 4.01-4.18 (3H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.53-4.65 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.98 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.6 (1H, br s), 11.0 (1H, s), 12.5 (1H, s).

mass: 460 ( $M+1$ ) $^+$ .

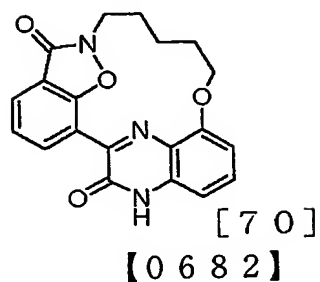


## 実施例 70

下記式[70]:

【0681】

【化245】

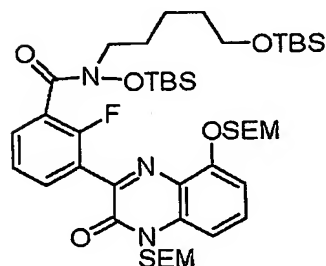


で示される化合物の合成。

(1)

【0683】

【化246】



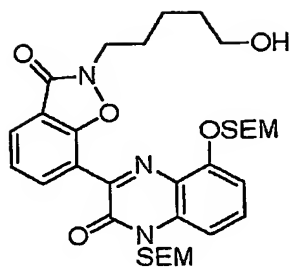
【0684】

実施例 48-(1) の出発原料であるカルボン酸体 82 mg ( $190 \mu\text{mol}$ ) とヒドロキシルアミン体 [A-30] 98 mg ( $282 \mu\text{mol}$ ) から、実施例 1-(2) の方法に準じ、上記ヒドロキシルアミド体 71 mg を淡黄色油状物として得た。

(2)

【0685】

## 【化247】



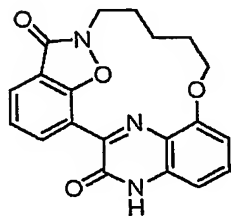
## 【0686】

実施例15-(4)の方法に準じ、上記(1)で得られたヒドロキシルアミド体71mg (80  $\mu$ mol) から、上記3-ベンゾイソキサゾロン体40mgを黄色固体として得た。

(3)

## 【0687】

## 【化248】



## 【0688】

実施例1-(4)～(6)の方法に準じ、上記(2)で得られた3-ベンゾイソキサゾロン体40mgから、目的化合物[70] 9mgを黄色固体として得た。

## 【0689】

上記式[70]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.82 (4H, m), 2.05 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.20 (2H, m), 6.91 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, d=7.6 Hz), 12.6 (1H, s).

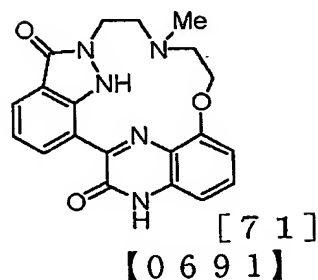
mass : 364 (M+1)<sup>+</sup>.

# 実施例 71

下記式[71]:

【0690】

【化249】



で示される化合物の合成。

【0692】

実施例 48-(1) の出発原料であるカルボン酸体 711mg (1.27mmol) とヒドラジン体[A-31] 576mg (1.65mmol) から、実施例 48の方法に準じ、目的化合物[71] 84mgを黄色固形物として得た。

【0693】

上記式[71]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

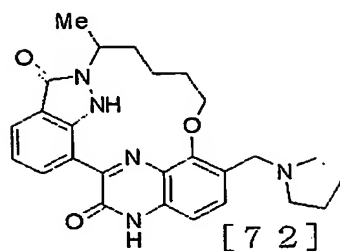
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.00 (3H, br s), 3.55-3.75 (2H, m), 4.20-4.65 (6H, m), 6.93 (1H, d, J=7.5Hz), 6.98 (1H, d, J=7.5Hz), 7.26 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, t, J=7.5Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz), 9.24 (1H, d, J=7.5Hz), 9.78 (1H, br s), 11.5 (1H, br s), 12.8 (1H, s).  
mass : 378 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 72

下記式[72]:

【0694】

【化250】



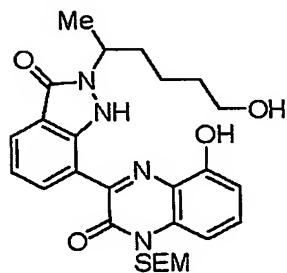
【0695】

で示される化合物の合成。

(1)

【0696】

【化251】



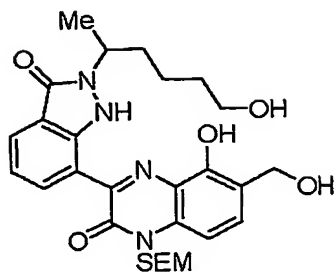
【0697】

実施例 48-(1) の出発原料であるカルボン酸体 287 mg (0.50 mmol) とラセミヒドラジン体 [A-21] から、実施例 48-(1) ~ (3) の方法に準じ、上記ラセミジオール体 121 mg を黄色油状物として得た。

(2)

【0698】

## 【化252】



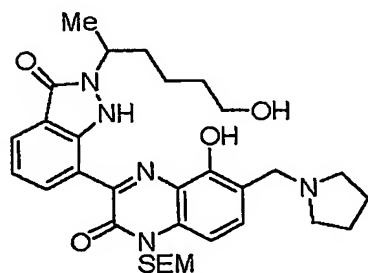
## 【0699】

上記(1)で得られたラセミジオール体370mg (0.705mmol) をテトラヒドロフラン10mLに溶解して、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液1mLと35%ホルマリン水溶液2.5mLを加えた。室温で終夜攪拌した後、得られた反応溶液を50℃にて2時間攪拌した。この反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記ラセミトリオール体366mgを橙色油状物として得た。

(3)

## 【0700】

## 【化253】



## 【0701】

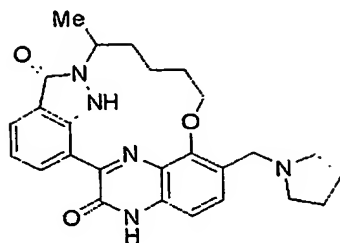
上記(2)で得られたラセミトリオール体55mg (0.10mmol) をトルエン3mLに溶解し、酢酸0.3mLおよびピロリジン0.3mLを加え、50℃にて2日間加熱攪拌した。得られた反応溶液を室温に冷却した後、水にかけ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾別した後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精

製し、上記ラセミベンジルアミン体 46 mg を橙色油状物として得た。

(4)

【0702】

【化254】



【0703】

上記(3)で得られたラセミベンジルアミン体 10 mg ( $17 \mu\text{mol}$ ) から、実施例 1-(5)～(6)の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[72] 5 mg を黄色固形物として得た。

【0704】

上記式[72]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

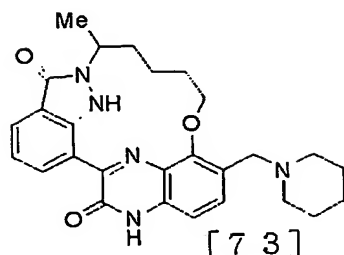
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, d,  $J=6.5 \text{ Hz}$ ),  
1.30–1.50 (2H, m), 1.80–2.10 (7H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 3.02–3.25 (2H, m), 3.30–3.42 (1H, m), 3.42–3.55 (1H, m), 4.00–4.10 (2H, m), 4.30–4.50 (3H, m), 7.23 (1H, d,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, t,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.0 \text{ Hz}$ ), 10.50–10.60 (1H, m), 10.84 (1H, s), 12.94 (1H, s).  
mass: 460 ( $M+1$ ) $^+$ .

## 実施例 73

下記式[73]:

【0705】

【化255】



【0706】

で示される化合物の合成。

【0707】

実施例 72-(2) で得られたラセミトリオール体 55 mg (0.10 mmol) とピペリジンから、実施例 72-(3) および実施例 1-(5) ~ (6) の方法に準じて、ラセミ体である目的化合物[73] 28 mg を黄色固形物として得た。

【0708】

上記式[73]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.30-1.50 (2H, m), 1.60-2.05 (9H, m), 2.20-2.38 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.36-3.46 (1H, m), 4.00-4.05 (2H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 7.24 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.15-10.25 (1H, m), 10.84 (1H, s), 12.95 (1H, s).

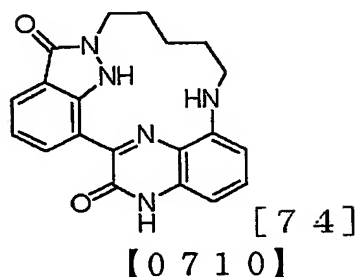
mass: 474 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例 74

下記式[74]:

【0709】

【化256】

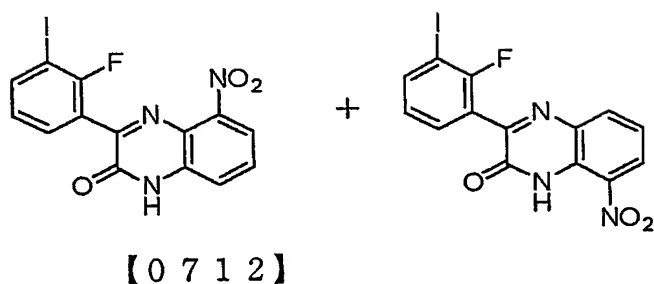


で示される化合物の合成。

(1)

【0711】

【化257】



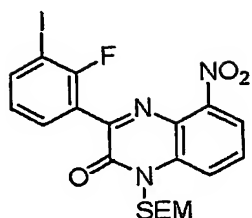
国際公開第02/02550号パンフレットの一般式(II-d)の方法に準じて得たエチル(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)オキソアセテート21.5g(66.8mmol)と3-ニトロフェニレンジアミン10.2g(66.6mmol)から、実施例11-(1)の方法に準じ、上記5-ニトロキノキサリン-2-オンと上記8-ニトロキノキサリン-2-オンの混合物21.6gを黄色固体として得た。

(2)

【0713】



## 【化258】



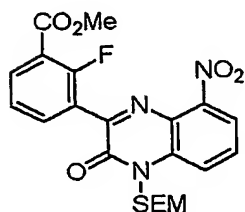
## 【0714】

上記(1)で得られた5-ニトロキノキサリン-2-オンと8-ニトロキノキサリン-2-オンの混合物21.6gのテトラヒドロフラン溶液500mLに、クロロメチル2-(トリメチルシリル)エチルエーテル10.0mL(56.3mmol)を加え、さらに、氷冷下水素化ナトリウム2.30g(60%油性、57.3mmol)を加えた。得られた反応溶液を室温で1.5時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥後し、濾別した後、減圧濃縮した。得られた残渣に4N-塩化水素1,4-ジオキサン溶液100mLを加え、室温で1時間攪拌し、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記5-ニトロキノキサリン-2-オン11.6gのSEM保護体を黄色固体として得た。

(3)

## 【0715】

## 【化259】



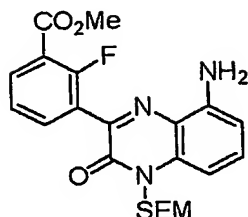
## 【0716】

上記(2)で得られたSEM保護体11.6g(21.4mmol)から、実施例14-(5)の方法に準じ、上記エステル体8.06gを黄色固体として得た。

(4)

【0717】

【化260】



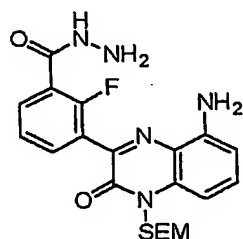
【0718】

上記(3)で得られたエステル体191mg (0.40mmol)をエタノール10mLに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液2mL及び鉄粉110mgを加えた。得られた反応溶液を20分間加熱還流した後、飽和塩化アンモニウム水溶液2mL及び鉄粉300mgを加えた。さらに、この反応溶液を20分間加熱還流した後、鉄粉500mgを加えた。次に、得られた反応溶液を20分間加熱還流した後、室温に冷却し、水、クロロホルムを加えた。濾過後、クロロホルムにて抽出、硫酸マグネシウムにて乾燥した。不溶物を濾過後、濾液を減圧濃縮して、上記アニリン体168mgを黄色固体として得た。

(5)

【0719】

【化261】



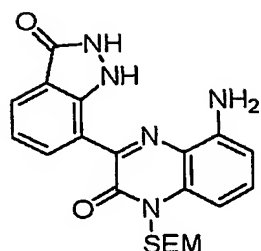
【0720】

上記(4)で得られたアニリン体1.60g (3.61mmol)のエタノール溶液20mLにヒドラジン1水和物5mLを加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液を減圧濃縮し、上記ヒドラジド体1.60gを黄色固体として得た。

(6)

【0721】

【化262】



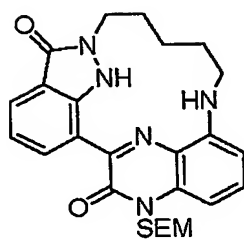
【0722】

上記(5)で得られたヒドラジド体1.60g (3.61mmol)から、実施例11-(12)の方法に準じ、上記3-インダゾリノン体684mgを黄色固体として得た。

(7)

【0723】

【化263】



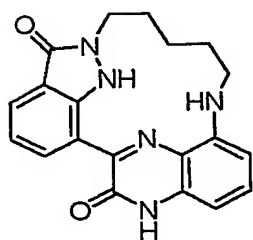
【0724】

上記(6)で得られた3-インダゾリノン体10mg (24μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド1mLに溶解し、1,5-ジヨードペンタン50μL (340μmol)を加え、100℃にて3.5時間攪拌した。得られた反応液を室温に冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄相クロマトグラフィーにて精製し、上記環化体2.5mgを黄色固体として得た。

(8)

【0725】

【化264】



【0726】

上記(7)で得られた環化体2. 5mg (5.1  $\mu$ mol) から、実施例1-(6)の方法に準じ、目的化合物[74] 1.8mgを黄色固体として得た。

【0727】

上記式[74]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

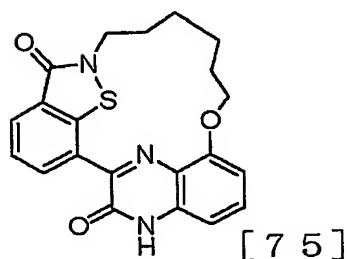
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.62 (2H, m), 1.95 (4H, m), 3.20 (4H, m), 7.19 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.20-7.70 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, br), 12.18 (1H, br), 12.78 (1H, br).  
mass: 362 ( $M+1$ ) $^+$ .

#### 実施例75

下記式[75]:

【0728】

【化265】



[75]

## 【0729】

で示される化合物の合成。

## 【0730】

実施例1-(1)で得られたカルボン酸体30mg ( $45\mu\text{mol}$ )と6-アミノ-1-ヘキサノールから、実施例1-(2)～(6)の方法に準じて、目的化合物[75] 10mgを黄色固形物として得た。

## 【0731】

上記式[75]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 1.60–2.00 (8H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 6.90–6.98 (2H, m), 7.43–7.65 (2H, m), 8.01 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.51 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 12.8 (1H, br s).

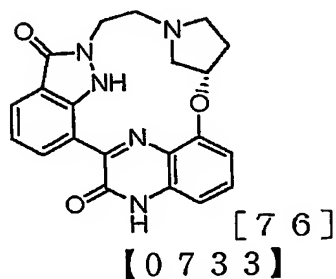
mass: 394 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 実施例76

下記式[76]:

## 【0732】

## 【化266】

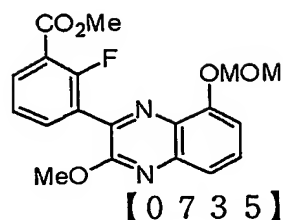


で示される化合物の合成。

(1)

## 【0734】

## 【化267】

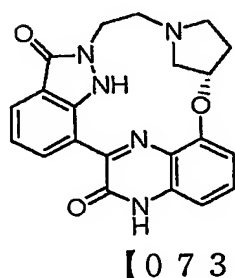


実施例11-(3)で得られたメトキシキノキサリン5.00g (11.1mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド75mLと1,4-ジオキサン75mLの混合溶液に、ジイソプロピルエチルアミン2.90mL (16.7mmol)、トリオクチルシラン5.98mL (13.3mmol)、及びジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム777mg (1.11mmol)を順次加えた。得られた反応液を90℃で30分間攪拌し、室温に戻した。この反応液にヘキサンと水を加えた後、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。次に、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記還元体4.10gを灰色固体として得た。

(2)

## 【0736】

## 【化268】



上記(1)で得られた還元体4.10gから、実施例11-(9)～(16)及び実施例11-(18)の方法に準じ、目的化合物[76]510mgを黄色固体として得た。

## 【0738】

上記式[76]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 1.75–2.40 (3H, m), 2.40–2.55 (1H, m), 3.00–3.35 (2H, m), 3.50–3.80 (1H, m), 3.82–4.35 (3H, m), 5.34–5.42 (1H, m), 6.96–7.27 (3H, m), 7.49–7.56 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.20–9.30 (1H, m), 11.8–12.0 (1H, m), 12.7–12.8 (1H, m).

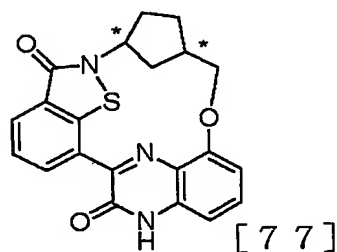
mass: 390 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 77

下記式[77]:

【0739】

【化269】



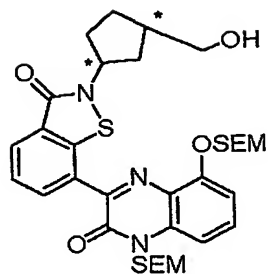
【0740】

で示される化合物の合成。(構造式中、\*で示される位置の立体化学はシス配置である。)

(1)

【0741】

## 【化270】



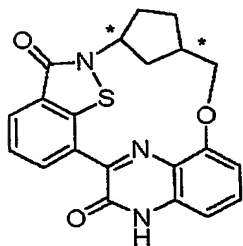
## 【0742】

実施例1-(1)で得られたカルボン酸体665mg (1.00mmol)とラセミ体である[A-32]から、実施例1-(2)~(3)の方法に準じ、上記ラセミベンゾイソチアゾロン体177mgを黄色油状物として得た。

(2)

## 【0743】

## 【化271】



## 【0744】

上記(1)で得られたラセミベンゾイソチアゾロン体177mg (264μmol)から、実施例14-(12)~(13)及び実施例1-(6)の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[77]6mgを黄色固体として得た。

## 【0745】

上記式[77]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.78-1.90 (1H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 4.70-4.82 (2H



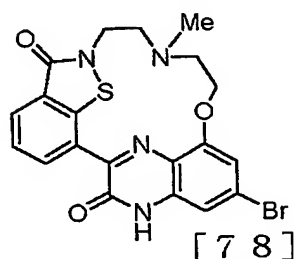
, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m),  
 8.05 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ )  
 ), 12.8 (1H, br s).  
 mass: 392 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

### 実施例 78

下記式[78]:

【0746】

【化272】



【0747】

で示される化合物の合成。

【0748】

実施例14-(2)で得られたカルボン酸体475mg (0.64mmol)  
 とスルホンアミド体[A-3-5]から、実施例3-(1)~(4)及び実施例6  
 の方法に準じ、目的化合物[78] 6mgを黄色固体として得た。

【0749】

上記式[78]で示される化合物のスペクトルデータを以下に示す。

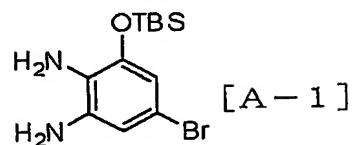
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.30-4.80 (11H, m), 7.1  
 0 (1H, s), 7.45-7.70 (2H, m), 7.97-8.05 (1H  
 , m), 9.25-9.32 (1H, m), 12.9 (1H, br s).  
 mass: 473 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

## 参考例 1

下記式[A-1]:

【0750】

【化273】



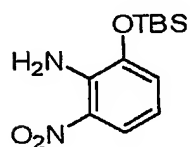
【0751】

で示される化合物の合成。

(1)

【0752】

【化274】



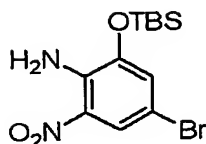
【0753】

2-アミノ-3-ニトロフェノール 77 mg (0.50 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し、イミダゾール 68 mg (1.00 mmol) と塩化 t-ブチルジメチルシリル 90 mg (0.60 mmol) を氷浴下にて順次加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記 TBS 保護体 140 mg を濃橙色油状物として得た。

(2)

【0754】

## 【化275】



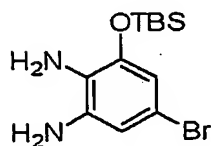
## 【0755】

上記(1)で得られたTBS保護体140mg(0.50mmol)を酢酸エチル2mLに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド98mg(0.55mmol)を水浴下にて徐々に加え、反応液を室温にて10分間攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記臭素化体169mgを濃黄色固体として得た。

(3)

## 【0756】

## 【化276】



## 【0757】

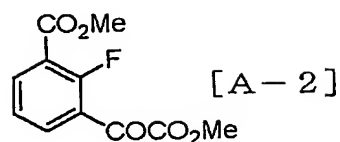
上記(2)で得られた臭素化体165mg(0.48mmol)をテトラヒドロフラン2mLに溶解し、窒素雰囲気下5%白金炭素触媒33mgを加えた。反応系を水素に置換して、室温にて8時間攪拌した。得られた反応液をセライト濾過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮して、目的化合物[A-1]151mgを濃茶色油状物として得た。

## 参考例2

下記式[A-2]:

## 【0758】

## 【化 277】



## 【0759】

で示される化合物の合成。

## 【0760】

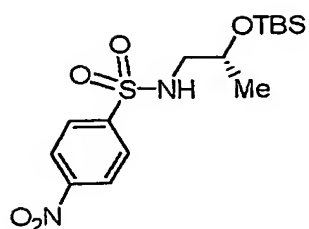
国際公開第02/02550号パンフレットの一般式 (I I-d) の方法に準じて得たエチル (2-フルオロ-3-ヨードフェニル) オキシアセテート 10.0 g (31.1 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド 100 mL 及びメタノール 100 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 7.84 g (93.3 mmol) を加えた後、反応系内を窒素置換した。得られた反応液に、窒素気流下、室温で酢酸パラジウム (I I) 75 mg (3.11 mmol) 及び 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン 185 mg (3.11 mmol) を加えた後、反応系内を一酸化炭素で置換した。この反応液を 70℃ にて 2 時間攪拌した後、室温に戻し、クロロホルムにて希釈し、水及び塩化アンモニウム飽和水溶液にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 [A-2] 2.90 g を黄色固体として得た。

## 参考例 3

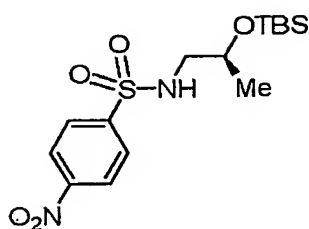
下記式 [A-3-1] ~ [A-3-5] :

## 【0761】

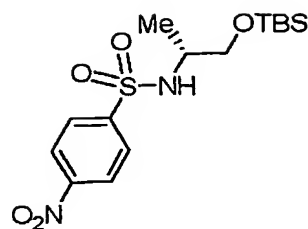
## 【化 278】



[A-3-1]



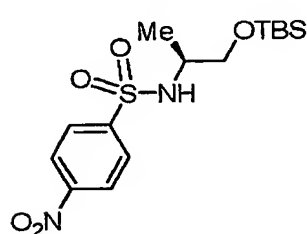
[A-3-2]



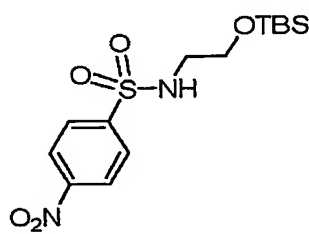
[A-3-3]

【0762】

## 【化 279】



[A-3-4]



[A-3-5]

【0763】

で示される化合物の合成。

【0764】

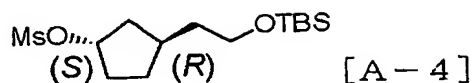
有機合成化学協会誌, 59 (8) 779 (2001) 及び参考例 1-(1)の方法に準じ、(R)-1-アミノ-2-プロパノール、(S)-1-アミノ-2-プロパノール、(R)-2-アミノ-1-プロパノール、(S)-2-アミノ-1-プロパノール、2-アミノエタノールに対して、それぞれスルホン化及びシリル化を行ない、それぞれ対応するO-シリルスルホンアミド体[A-3-1]~[A-3-5]を合成した。

## 参考例 4

下記式[A-4]:

【0765】

## 【化280】



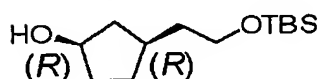
## 【0766】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0767】

## 【化281】



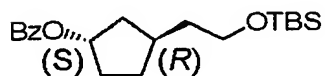
## 【0768】

J. Am. Chem. Soc., 99 (5) 1625 (1977) の方法で合成した (1R, 3R) - 3 - (2' - ヒドロキシエチル) シクロペンタノールから、Bull. Chem. Soc. Jpn., 57 (7) 2019 (1984) の方法に従い、上記TBS体を得た。

(2)

## 【0769】

## 【化282】



## 【0770】

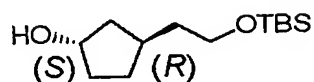
上記(1)で得られたTBS体9.8g(40mmol)をトルエン150mLに溶解し、氷冷下、安息香酸9.8g(80mmol)、トリフェニルホスフィン21g(80mmol)、及びアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液35mL(80mmol)を加え、氷冷下で1時間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、室温で30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ベン

ゾイル体 9. 8 g を無色油状物として得た。

(3)

【0771】

【化283】



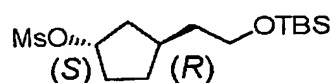
【0772】

上記(2)で得られたベンゾイル体 4.5 g (12.9 mmol) をメタノール 20 mL に溶解し、氷冷下、水酸化ナトリウムの 0.05 M メタノール溶液 150 mL を加え、室温で 12 時間攪拌した。得られた反応液を t-ブチルメチルエーテルで希釈し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記アルコール体 2.6 g を無色油状物として得た。

(4)

【0773】

【化284】



【0774】

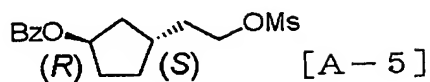
上記(3)で得られたアルコール体 566 mg (2.31 mmol) をクロロホルム 10 mL に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 414  $\mu$ L (2.97 mmol)、塩化メタンスルホン 231  $\mu$ L (2.97 mmol) を加え、1 時間攪拌した。得られた反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、目的化合物 [A-4] 746 mg を淡黄色油状物として得た。

## 参考例 5

下記式[A-5]:

【0775】

【化285】



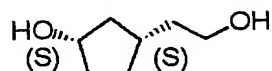
【0776】

で示される化合物の合成。

(1)

【0777】

【化286】



【0778】

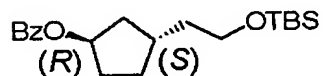
J. Am. Chem. Soc., 99 (5) 1625 (1977

) の方法に従い、ノルカンファーから上記ジオール体を得た。

(2)

【0779】

【化287】



【0780】

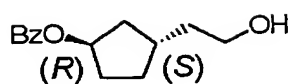
参考例4-(1)~(2)の方法に準じ、上記(1)で得られたジオール体から、上記ベンゾイル体を得た。

(3)

【0781】



## 【化 288】



## 【0782】

上記(2)で得られたベンゾイル体4.5g(12.9mmol)をクロロホルム80mLに溶解し、氷冷下、塩酸メタノール20mLを加えた。得られた反応溶液を氷冷下、15分間攪拌した後、クロロホルムを加えた。有機層を水、重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。さらに、この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記アルコール体2.7gを無色油状物として得た。

(4)

## 【0783】

## 【化 289】



## 【0784】

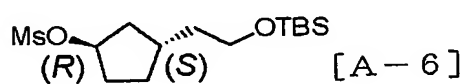
参考例4-(4)の方法に準じて、上記(3)で得られたアルコール体194mg(826μmol)から、目的化合物[A-5]258mgを淡黄色油状物として得た。

## 参考例6

下記式[A-6]:

## 【0785】

## 【化 290】



## 【0786】

で示される化合物の合成。

## 【0787】

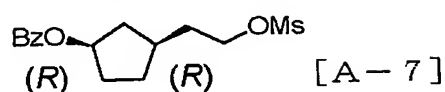
参考例4-(3)～(4)と同様の操作により、参考例5-(2)で得られたベンゾイル体から、目的化合物[A-6]を得た。

## 参考例7

下記式[A-7]:

## 【0788】

## 【化291】



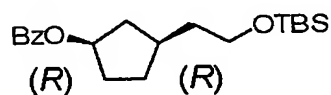
## 【0789】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0790】

## 【化292】



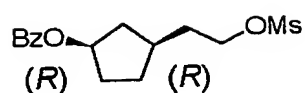
## 【0791】

参考例4-(1)で得られたTBS体4 g (16 mmol) をクロロホルム 80 mL に溶解し、トリエチルアミン 3.4 mL (21 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 600 mg (4.3 mmol)、及び塩化ベンゾイル 2.2 mL (17 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。得られた反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ベンゾイル体 5.6 g を無色油状物として得た。

(2)

## 【0792】

## 【化293】



## 【0793】

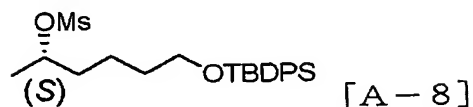
参考例5-(3)～(4)の方法に準じ、上記(1)で得られたベンゾイル体583mg(1.68mmol)から、目的化合物[A-7]670mgを無色油状物として得た。

## 参考例8

下記式[A-8]:

## 【0794】

## 【化294】



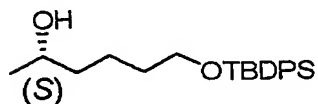
## 【0795】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0796】

## 【化295】



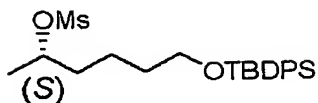
## 【0797】

J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 202467 (1996)を参考にして合成した(S)-ヘキサン-1,5-ジオール29.9g(253mmol)と塩化t-ブチルジフェニルシリルから、参考例1-(1)の方法に準じて、上記TBDPS体88.2gを無色油状物として得た。

(2)

【0798】

【化296】



【0799】

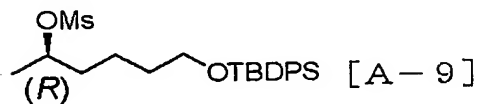
参考例4-(4)の方法に準じて、上記(1)で得られたTBDP S体535 mg (1.5 mol) から、目的化合物[A-8] 652 mg を無色油状物として得た。

## 参考例9

下記式[A-9]:

【0800】

【化297】



【0801】

で示される化合物の合成。

【0802】

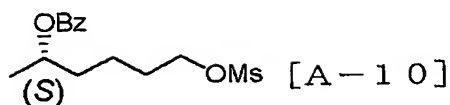
参考例8と同様の操作により、(R)-ヘキサノール-1,5-ジオールから、目的化合物[A-9]を得た。

## 参考例10

下記式[A-10]:

【0803】

## 【化298】



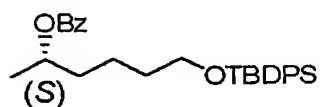
## 【0804】

で示される化合物の合成。

(1)

## 【0805】

## 【化299】



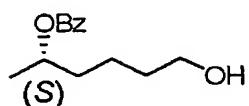
## 【0806】

参考例7-(1)の方法に準じ、参考例8-(1)で得られたTBDPS体2 g (5.6 mmol) から、上記ベンゾイル体2.6 g を無色油状物として得た。

(2)

## 【0807】

## 【化300】



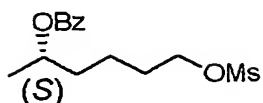
## 【0808】

上記(1)で得られたベンゾイル体2.5 g (5.4 mmol) をテトラヒドロフラン16 mL に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1M-テトラヒドロフラン溶液16 mL を加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液をジエチルエーテル100 mL で希釈し、0.1M-リン酸緩衝液(pH 6.8)及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記アルコール体1.2 g を無色油状物として得た。

(3)

【0809】

【化301】



【0810】

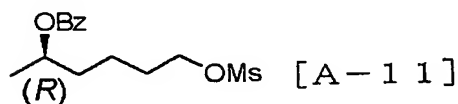
参考例4-(4)の方法に準じて、上記(2)で得られたアルコール体378 mg (1.70 mmol) から、目的化合物[A-10]を無色油状物として得た。このものを単離精製せずに用いた。

参考例11

下記式[A-11]:

【0811】

【化302】



【0812】

で示される化合物の合成。

【0813】

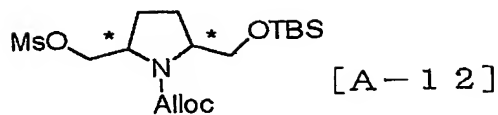
J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2024 67 (1996) を参考にして合成した (R)-ヘキサン-1,5-ジオールから、参考例8-(1) 及び参考例10の方法に準じて、目的化合物[A-11]を得た。

参考例12

下記式[A-12]:

【0814】

## 【化303】



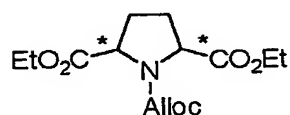
【0815】

で示される化合物の合成。(構造式中、\*で示される位置の立体化学はシス配置である。)

(1)

【0816】

## 【化304】



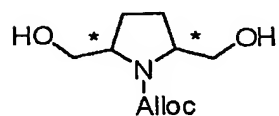
【0817】

J. Org. Chem., 26 (5) 1500 (1961) を参考に合成したシス-2, 5-ジ(エトキシカルボニル)ピロリジン 10.5 g (49.1 mmol) をピリジン 30 mL に溶解し、氷冷下、クロロギ酸アシル 8.9 g (73.6 mmol) を加え、30 分間攪拌した。得られた反応溶液に重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記 Alloc 保護体 10.6 g を無色油状物として得た。

(2)

【0818】

## 【化305】



【0819】

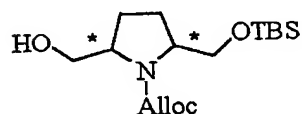
上記 (1) で得られた Alloc 保護体 10.6 g (35.4 mmol) をテトラヒドロフラン 170 mL に溶解し、テトラヒドロホウ酸リチウム 3.9 g (

177 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液にメタノールをゆっくり滴下し、重曹水で希釈した。この溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ジオール体 5.5 g を無色油状物として得た。

(3)

【0820】

【化306】



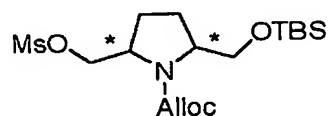
【0821】

上記(2)で得られたジオール体 5.5 g (25.5 mmol) をクロロホルム 250 mL に溶解し、トリエチルアミン 4.1 mL (30 mmol)、塩化 t-ブチルジメチルシリル 4.0 g (25.5 mmol)、及び 4-ジメチルアミノピリジン 940 mg (7.7 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記ラセミ TBS 体 3.5 g を無色油状物として得た。

(4)

【0822】

【化307】



【0823】

参考例 4-(4) の方法に準じて、上記(3)で得られた化合物 3.5 g (11.5 mmol) から、目的化合物 [A-12] 4.6 g を無色油状物として得

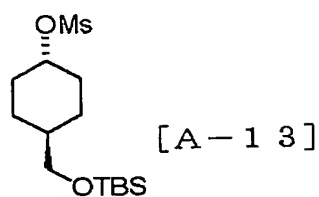


た。

参考例 13 :

【0824】

【化308】



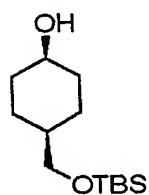
【0825】

で示される化合物の合成。

(1)

【0826】

【化309】



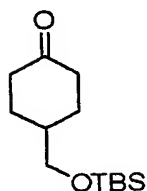
【0827】

J. Org. Chem., 35 (7) 2368 (1970) を参考にして得られたシス-4-ヒドロキシメチルシクロヘキサノール601mg (4.62mmol) から、参考例12-(3)の方法に準じ、上記TBS体995mgを無色油状物として得た。

(2)

【0828】

## 【化310】



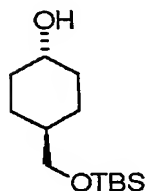
## 【0829】

上記(1)で得られたTBS体489mg (2.00mmol)とトリエチルアミン1.11mL (8.00mmol)をジメチルスルホキシド5mLに溶解し、水浴下にて三酸化硫黄ピリジン錯体637mg (4.00mmol)を加えた。得られた反応溶液を室温にて10分間攪拌し、酢酸エチルで希釈して、水(2回)及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮し、上記ケトン体444mgを無色油状物として得た。

(3)

## 【0830】

## 【化311】



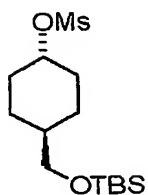
## 【0831】

上記(2)で得られたケトン体121mg (160μmol)をテトラヒドロフラン3mLに溶解し、-65℃にて1M-水素化リチウムトリ-*t*-ブトキシアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液750μL (750μmol)を滴下した。得られた反応液を0℃まで昇温した後、飽和ロッシェル塩水溶液と酢酸エチルを加え、室温で1時間攪拌した。この溶液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を濾別した後、減圧濃縮し、上記トランスアルコール体122mgを淡黄色油状物として得た。

(4)

【0832】

【化312】



【0833】

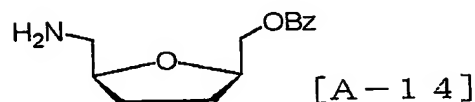
参考例4-(4)の方法に準じて、上記(3)で得られたトランスアルコール体518mg (2.12mmol) から、目的化合物[A-13] 659mgを無色油状物として得た。

参考例14

下記式[A-14]:

【0834】

【化313】



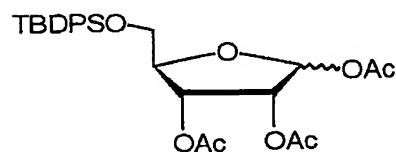
【0835】

で示される化合物の合成。

(1)

【0836】

【化314】



【0837】

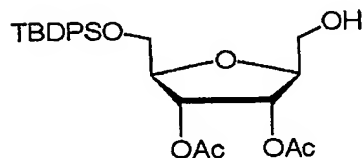
(R) - (-) - リボース 5.00g (33.3mmol) のN, N-ジメチ

ルホルムアミド溶液 10 mL に、0℃でイミダゾール 4.50 g (66.6 mmol) 及び塩化 t-ブチルジフェニルシリル 9.07 mL (34.8 mmol) を攪拌しながら加えた。室温にて反応溶液を 1 晩攪拌した。得られた反応溶液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え、室温にて 30 分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣にピリジン 30 mL 及び無水酢酸 10 mL を加え室温にて 2 時間攪拌した。この反応溶液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記 TBDPS 保護体 12.3 g を淡黄色固体として得た。

(2)

【0838】

【化315】



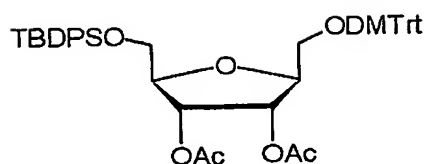
【0839】

上記 (1) で得られた TBDPS 保護体 11 g (21.4 mmol) を塩化メチレン 60 mL に溶かし、反応系内を一酸化炭素で置換した。この溶液にジエチルメチルシラン 22 mL (215 mmol) 及びジコバルトオクタカルボニル 1.0 g (2.92 mmol) を加えた。室温にて一晩攪拌した後、得られた反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、その濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アルコール体 5.37 g を淡黄色固体として得た。

(3)

【0840】

## 【化316】



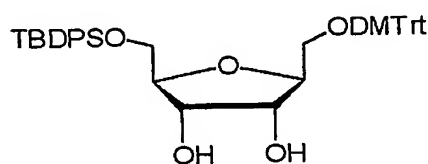
## 【0841】

上記(2)で得られたアルコール体1.00g (2.05mmol)の塩化メチレン10mL溶液に、0℃でトリエチルアミン860 $\mu$ L (6.15mmol)、塩化4,4'-ジメトキシトリチル692mg (780 $\mu$ mol)及び4-ジメチルアミノピリジン251mg (2.05mmol)を攪拌しながら加えた。室温にて反応溶液を2時間攪拌した。得られた反応溶液に水を加え、室温にて反応溶液を30分攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記トリチル体765mgを淡黄色固体として得た。

(4)

## 【0842】

## 【化317】



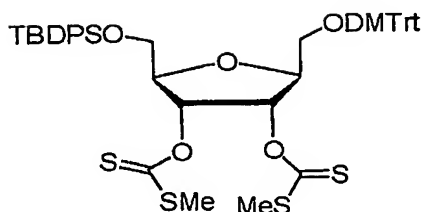
## 【0843】

参考例4-(3)に準じ、上記(3)で得られたトリチル体711mg (2.05mmol)から、上記ジオール体511mgを淡黄色固体として得た。

(5)

## 【0844】

## 【化318】



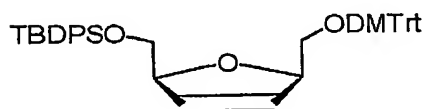
## 【0845】

上記(4)で得られたジオール体 511 mg ( $720 \mu\text{mol}$ ) のテトラヒドロフラン溶液 10 mL に、 $0^\circ\text{C}$  で 60% 油性水素化ナトリウム 116 mg ( $2.90 \text{ mmol}$ ) を攪拌しながら加えた。室温にて反応溶液を 30 分間攪拌し、得られた反応溶液に二硫化炭素  $230 \mu\text{L}$  ( $3.02 \text{ mmol}$ ) を加え、室温にて 5 分間攪拌後、ヨウ化メチル  $170 \mu\text{L}$  ( $2.73 \text{ mmol}$ ) を加え、さらに室温にて反応溶液を 1 時間攪拌した。この反応溶液に 1 N 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記ジチオカーボナート体 585 mg を淡黄色固体として得た。

(6)

## 【0846】

## 【化319】



## 【0847】

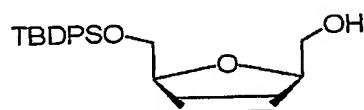
上記(5)で得られたジチオカーボナート体 585 mg ( $660 \mu\text{mol}$ ) のトルエン溶液 10 mL に、窒素雰囲気下で水素化トリブチルスズ  $360 \mu\text{L}$  ( $1.23 \text{ mmol}$ ) 及び 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 24 mg ( $140 \mu\text{mol}$ ) を攪拌しながら加えた。加熱還流条件下、得られた反応溶液を一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記内部オレフィン体 367 mg を淡黄色固体として得た。

(7)

【0848】

【化320】



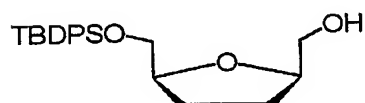
【0849】

上記(6)で得られた内部オレフィン体 665 mg ( $990 \mu\text{mol}$ ) の塩化メチレン溶液 30 mL に、トリクロロ酢酸 160 mg ( $979 \mu\text{mol}$ ) を徐々に加えた。室温にて反応溶液を 2 時間攪拌した。得られた反応溶液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記アルコール体 213 mg を淡黄色固体として得た。

(8)

【0850】

【化321】



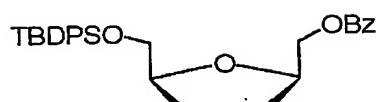
【0851】

上記(7)で得られたアルコール体 1.40 g ( $3.77 \text{ mmol}$ ) をテトラヒドロフラン 30 mL とメタノール 30 mL に溶かし、窒素雰囲気下、酸化白金触媒 700 mg を加えた。反応系を水素に置換して、室温にて 15 時間攪拌した。得られた反応液をセライトろ過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記テトラヒドロフラン体 1.28 g を無色油状物として得た。

(9)

【0852】

【化322】



【0853】

参考例7-(1)の方法に準じて、上記(8)で得られたテトラヒドロフラン体402mg (1.08mmol)から、上記ベンゾイル体421mgを無色油状物として得た。

(10)

【0854】

【化323】



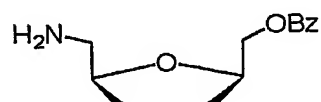
【0855】

参考例10-(2)の方法に準じて、上記(9)で得られたベンゾイル体421mg (887μmol)から、上記アルコール体402mgを淡黄色油状物として得た。

(11)

【0856】

【化324】



【0857】

上記(10)で得られたアルコール体402mgをジエチルエーテル5mLに溶解し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン223μL (1.28mmol)及び塩化メタンスルホン82μL (1.06mmol)を加え、2時



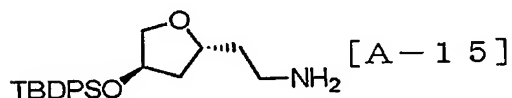
間攪拌した。得られた反応液にジエチルエーテルを加え、有機層を1N-塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。この濾液を濃縮し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド5 mLに溶かし、アジ化ナトリウム115 mg (1.77 mmol)を加え、80℃で12時間攪拌し、反応溶液を室温にもどした。この反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をテトラヒドロフラン5 mLとメタノール5 mLに溶かし、窒素雰囲気下10%パラジウム炭素触媒700 mgを加えた。反応系を水素に置換して、室温にて3時間攪拌した。得られた反応液をセライトろ過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、目的化合物[A-14] 81 mgを無色油状物として得た。

#### 参考例 15

下記式[A-15]:

【0858】

【化325】



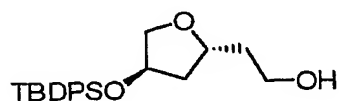
【0859】

で示される化合物。

(1)

【0860】

【化326】



【0861】

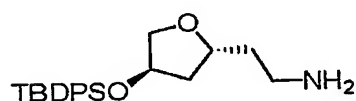
Tetrahedron Lett., 26 (9) 1185 (1985)  
) に従い調製したエチル (3R, 5S) -3-(t-ブチルジフェニルシリル

オキシ) テトラヒドロ-5-フラニルアセタート 11.9 g (29 mmol) をエーテル 100 mL に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 660 mg (1.7 mmol) を氷浴下にて加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。得られた反応液に氷浴下にて硫酸ナトリウム 10 水和物 3 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。さらに、反応液を硫酸マグネシウムにて乾燥後、不溶物をセライトにて濾別した。濾液を減圧濃縮し、上記 1 級アルコール体 9.52 g を無色油状物として得た。

(2)

【0862】

【化327】



【0863】

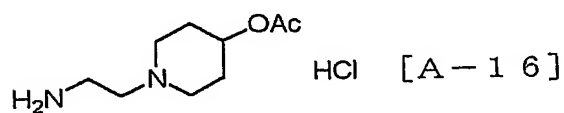
参考例 14-(11) の方法に準じて、上記 (1) で得られた 1 級アルコール体 2.50 g (6.75 mmol) から、目的化合物 [A-15] 2.27 g を無色油状物として得た。

参考例 16

下記式 [A-16]:

【0864】

【化328】



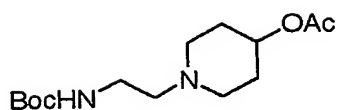
【0865】

で示される化合物。

(1)

【0866】

【化329】



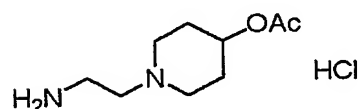
【0867】

EP 122855を参考にして得られた4-アセトキシピペリジン塩酸塩 1.5 g (8.6 mmol) と t-ブチル N-(2-オキソエチル)カルバマート 1.1 g (6.9 mmol) をメタノール 20 mL に溶かした。氷浴下にて、この溶液にシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 641 mg (10 mmol) を少しずつ加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液を減圧下濃縮し、重曹水に注ぎ、クロロホルムで3回抽出した。得られた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで生成し、上記N-アルキルピペリジン体 850 mg を無色油状物として得た。

(2)

【0868】

【化330】



【0869】

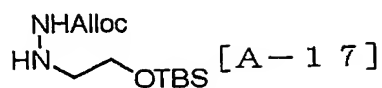
(1) で得られたN-アルキルピペリジン体 850 mg (3.0 mmol) に 4 N-塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 5 mL を室温に加え、2時間室温で攪拌した。得られた反応液を減圧下濃縮し、目的化合物[A-16] 666 mg を白色固形物として得た。

参考例 17

下記式[A-17]:

【0870】

## 【化331】



## 【0871】

で示される化合物の合成。

## 【0872】

J P 04117361を参考にして合成したカルバジン酸アリル5.00g (43.1mmol)のクロロホルム50mLに、(t-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド5.00g (28.6mmol)を加え、15時間室温で攪拌した。得られた反応溶液に飽和食塩水を加えた後、有機層を分離した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣に、塩化亜鉛1.02g (75.0mmol)とシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム1.41g (150mmol)のメタノール溶液500mLを加え、室温で2日間攪拌した。得られた反応溶液にヘキサンと酢酸エチルを加えた後、セライトろ過し、ろ液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的化合物[A-17] 5.03gを無色油状物として得た。

## 参考例18

下記式[A-18]:

## 【0873】

## 【化332】



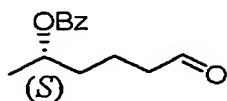
## 【0874】

で示される化合物の合成。

(1)

【0875】

【化333】



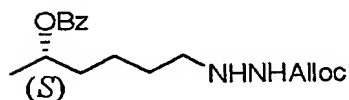
【0876】

参考例10-(2)で得られた脱TBDPS体1.56g (7.0 mmol) から、参考例13-(2)の方法に準じて、上記アルデヒド体1.51gを無色油状物として得た。

(2)

【0877】

【化334】



【0878】

参考例17に準じて、上記(1)で得られたアルデヒド体1.51g (6.9 mmol) から、目的化合物[A-18] 1.33gを無色油状物として得た。

参考例19

下記式[A-19]:

【0879】

【化335】



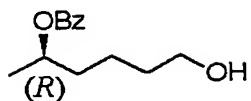
【0880】

で示される化合物の合成。

(1)

【0881】

## 【化336】



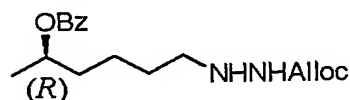
## 【0882】

参考例8-(1)及び参考例10-(1)～(2)と同様の操作により、参考例11の出発原料である(R)-ヘキサン-1,5-ジオールから、上記一級アルコール体を得た。

(2)

## 【0883】

## 【化337】



## 【0884】

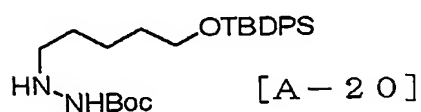
参考例18と同様の操作により、上記(1)で得られた一級アルコール体から、目的化合物[A-19]を得た。

参考例20

下記式[A-20]:

## 【0885】

## 【化338】



## 【0886】

で示される化合物の合成。

## 【0887】

J. Org. Chem., 59(2), 324 (1994) を参考にして合成した5-tert-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ペンタナール5

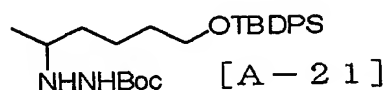
00 mg (1.47 mmol) とカルバジン酸 t-ブチル 194 mg (1.47 mmol) から、参考例 17 の方法に準じて、目的化合物 [A-20] 335 mg を無色油状物として得た。

#### 参考例 21

下記式 [A-21]:

【0888】

【化 339】



【0889】

で示される化合物の合成。

【0890】

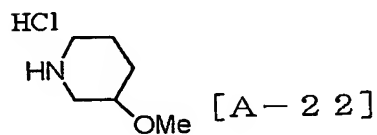
Tetrahedron Lett., 56 (8) 1065 (2000) の方法を参考にして合成したケトン体 10.8 g (30.4 mmol) から、参考例 17 の方法に準じて、目的化合物 [A-21] 7.40 g を無色油状物として得た。

#### 参考例 22

下記式 [A-22]:

【0891】

【化 340】



【0892】

で示される化合物の合成。

## 【0893】

3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩のラセミ体 662 mg (4.81 mmol) を水 2 mL 及び 1, 4-ジオキサン 4 mL の混合溶液に溶解し、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加えた。この溶液にさらに二炭酸ジ-*t*-ブチル 1.11 mL (4.81 mmol) を加えた。室温で 7 時間攪拌した後に、得られた反応溶液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別し、減圧濃縮し、上記 Boc 保護体 968 mg を無色油状物として得た。

## 【0894】

得られた Boc 保護体 968 mg (4.81 mmol) を N、N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解した後、ヨウ化メチル 449  $\mu$ L (7.22 mmol) を加え、さらに氷冷下にて水素化ナトリウム 231 mg (60% 油性、5.77 mmol) を加えて、この温度で 5 分間攪拌した。得られた反応溶液を室温にし、さらに 10 時間攪拌した。この溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾別した。濾液を減圧濃縮し、トルエン共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記メチルエーテル体 885 mg を無色液体として得た。

## 【0895】

得られたメチルエーテル体 885 mg をクロロホルム 5 mL に溶解した後、4 N-塩化水素 1, 4-ジオキサン溶液 5 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。得られた反応溶液を減圧濃縮して、ラセミ体である目的化合物 [A-22] 596 mg を白色固体として得た。

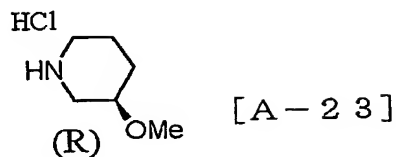
## 参考例 23

下記式 [A-23]:

## 【0896】



【化 3 4 1】



【0897】

で示される化合物の合成。

【0898】

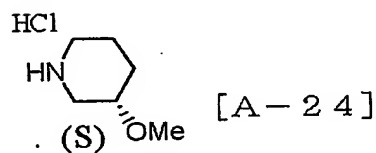
参考例 22 と同様の操作により、(R) - 3 - ヒドロキシピペリジン塩酸塩から目的化合物 [A-23] を得た。

参考例 24

下記式 [A-24] :

【0899】

【化 3 4 2】



【0900】

で示される化合物の合成。

【0901】

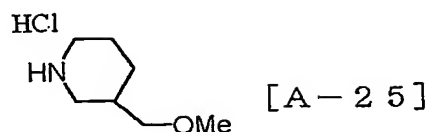
Tetrahedron Lett., 51 (21) 5935 (1995) の方法に従い合成した (S) - 3 - ヒドロキシピペリジンから、参考例 22 と同様の操作により、目的化合物 [A-24] を得た。

参考例 25

下記式 [A-25] :

【0902】

## 【化343】



## 【0903】

で示される化合物の合成。

## 【0904】

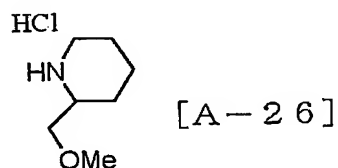
参考例22の方法に準じ、3-ヒドロキシメチルピペリジン569mg (4.94mmol) のラセミ体から、ラセミ体である目的化合物[A-25] 352mg を白色固体として得た。

## 参考例26

下記式[A-26]:

## 【0905】

## 【化344】



## 【0906】

で示される化合物の合成。

## 【0907】

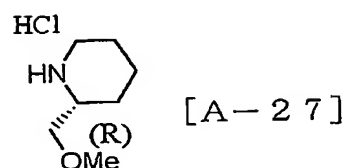
参考例22の方法に準じ、2-ヒドロキシメチルピペリジンのラセミ体857mg (7.44mmol) から、ラセミ体である目的化合物[A-26] 899mg を白色固体として得た。

## 参考例27

下記式[A-27]:

【0908】

【化345】



【0909】

で示される化合物の合成。

【0910】

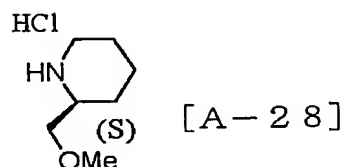
Heterocycle, 41 (9) 1931 (1995) に従い合成した (R) - 2 - ヒドロキシメチルピペリジンから、参考例 22 と同様の操作により、目的化合物 [A-27] を得た。

参考例 28

下記式 [A-28] :

【0911】

【化346】



【0912】

で示される化合物の合成。

【0913】

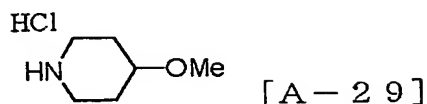
Heterocycle, 41 (9) 1931 (1995) に従い合成した (S) - 2 - ヒドロキシメチルピペリジンから、参考例 22 と同様の操作により、目的化合物 [A-28] を得た。

参考例 29

下記式[A-29]:

【0914】

【化347】



【0915】

で示される化合物の合成。

【0916】

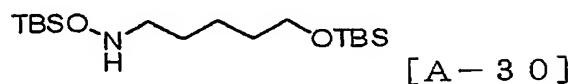
参考例22の方法に準じ、4-ヒドロキシピペリジン251mg (2.48 mmol) から、目的化合物[A-29] 222mgを乳黄色固体として得た。

参考例30

下記式[A-30]:

【0917】

【化348】



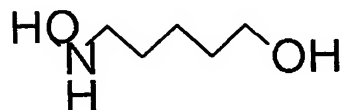
【0918】

で示される化合物の合成。

(1)

【0919】

【化349】



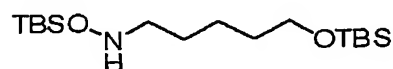
5-ヒドロキシペンタナールオキシム300mg (2.56 mmol) のメタノール溶液10mLに、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム193mg (3.07 mmol) を加えた。得られた反応液が約pH3になる様に濃塩酸とメタノールの混合溶液を滴下し、30分間攪拌した。この反応液に水酸化ナトリウム水溶

液を加え中和した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、上記ヒドロキシルアミン体 299 mg を無色油状物として得た。

(2)

【0920】

【化350】



【0921】

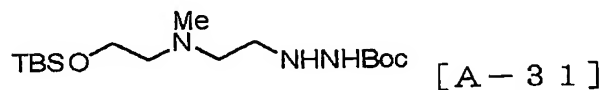
参考例 1 - (1) の方法に準じ、上記 (1) で得られたヒドロキシルアミン体 235 mg (1.97 mmol) から、目的化合物 [A-30] 481 mg を淡黄色油状物として得た。

参考例 31

下記式 [A-31]:

【0922】

【化351】



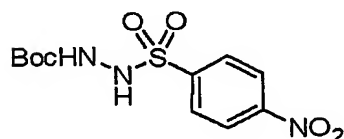
【0923】

で示される化合物の合成。

(1)

【0924】

【化352】



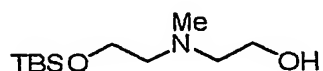
## 【0925】

カルバジン酸 t-ブチル 350 mg (2.65 mmol) のピリジン溶液 5 mL に、氷浴下、塩化 4-ニトロベンゼンスルホン 590 mg (2.65 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。得られた反応液をクロロホルムで希釈した後、1 N-塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して、上記スルホンヒドラジド体 910 mg を白色固体として得た。

(2)

## 【0926】

## 【化353】



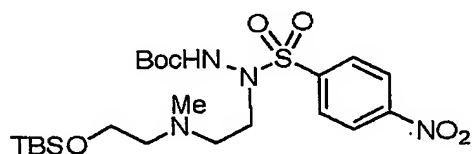
## 【0927】

(t-ブチルジメチルシリルオキシ) アセトアルデヒド 500  $\mu$ L と N-メチル-2-アミノエタノール 200  $\mu$ L から、参考例 17 の方法に準じ、上記アミン体 599 mg を得た。

(3)

## 【0928】

## 【化354】



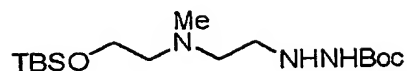
## 【0929】

上記 (1) で得られたスルホンヒドラジド体 815 mg (2.57 mmol) と上記 (2) で得られたアミン体 599 mg (2.57 mmol) から、参考例 4-(2) の方法に準じ、上記 N-アルキルスルホンヒドラジド体 1.35 g を淡黄色固体として得た。

(4)

【0930】

【化355】



【0931】

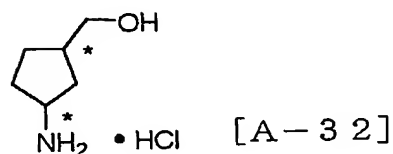
上記(3)で得られたN-アルキルスルホンヒドラジド体1.35gから、4-ニトロベンゼンスルホニル基の脱保護を有機合成化学協会誌, 59(8) 779 (2001)の方法に準じ、目的化合物[A-31] 576mgを無色油状物として得た。

## 参考例32

下記式[A-32]:

【0932】

【化356】



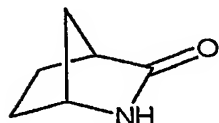
【0933】

で示される化合物の合成。(構造式中、\*で示される位置の立体化学はシス配置である。)

(1)

【0934】

【化357】



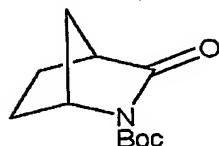
## 【0935】

2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オンのラセミ体 1.12 g (10.2 mmol) のエタノール溶液 20 mL に、10%パラジウム炭素 250 mg を加え、反応系を水素置換し、常圧室温にて3時間攪拌した。得られた反応溶液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、上記ラセミ還元体 1.14 g を無色油状物として得た。

(2)

## 【0936】

## 【化358】



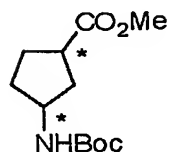
## 【0937】

上記(1)で得られたラセミ還元体 1.85 g (16.6 mmol) を塩化メチレン 30 mL に溶かし、0℃にて攪拌しながら二炭酸ジ-*t*-ブチル 3.63 g (16.6 mmol) 及びトリエチルアミン 6.00 mL (43.1 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.23 g (26.4 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。得られた反応液に1N硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、上記ラセミ Boc 保護体 2.24 g を無色固体として得た。

(3)

## 【0938】

## 【化359】





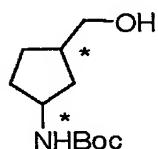
## 【0939】

上記(2)で得られたラセミBoc保護体1.00g(4.73mmol)をメタノール20mLに溶かし、0℃にて攪拌しながら炭酸カリウム654mg(4.73mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、上記ラセミエステル体1.00gを無色固体として得た。

(4)

## 【0940】

## 【化360】



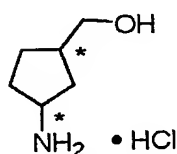
## 【0941】

上記(3)で得られたラセミエステル体1.00g(4.11mmol)から、参考例12-(2)の方法に準じ、ラセミアルコール体を無色固体として884mg得た。

(5)

## 【0942】

## 【化361】



## 【0943】

上記(4)で得られたラセミアルコール体215mg(1.00mmol)から、参考例16-(2)の方法に準じ、ラセミ体である目的化合物[A-32]を黄色油状物として151mg得た。

【 0 9 4 4 】

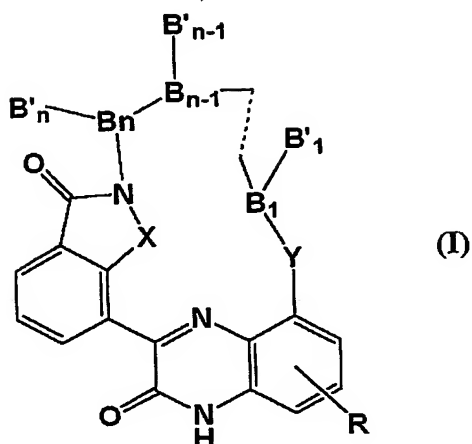
## 【発明の効果】

上述した通り、本発明に係る化合物は、強いC d k 4 及び／又はC d k 6 阻害活性を有する。また、本発明に係る化合物は、強いB r d U取り込み阻害作用を示していることから細胞増殖阻害作用を有することは明らかである。従って、本発明に係る化合物は、抗がん剤（がん治療剤）として有用である。即ち、本発明に係る新規キノキサリノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む抗がん剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。

【書類名】 要約書

【要約】

本発明は、キノキサリノン誘導体である一般式 (I) :



[式中、Xは、NH、Sなどであり； Yは、Oなどであり； nは、4ないし6であり；

$B_1$ 、 $B_2$ 、...、 $B_{n-1}$ 、及び $B_n$ は、互いに他から独立して、CH、N、Oなどであり；

$B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ は、互いに他から独立して、水素原子、低級アルキル基などであり（ここで、 $B'_1$ 、 $B'_2$ 、...、 $B'_{n-1}$ 、及び $B'_n$ のうち、 $B'_i$ 及び $B'_{i+2}$ が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 及び $B_{i+2}$ と共に、又は、 $B'_i$ 及び $B'_{i+3}$ が $B_i$ 、 $B_{i+1}$ 、 $B_{i+2}$ 及び $B_{i+3}$ と共に、C5-6シクロアルキル基又は脂肪族複素環基を形成してもよい。）；

Rは、水素原子、低級アルキル基、脂肪族複素環基、該脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基などを示す。）]で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステルに関する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-313588
受付番号	50201626954
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年10月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年10月29日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-313588

出願人履歴情報

識別番号

[000005072]

1. 変更年月日

1990年 8月 7日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

氏 名

萬有製薬株式会社